

**GEO-REFERENCIACIÓN DE PACIENTES CON INFECCION POR GRAM-
NEGATIVOS RESISTENTES A CEFALOSPORINAS DE TERCERA
GENERACIÓN. PEREIRA, COLOMBIA. 2012-2017.**

Deving Arias Ramos

Universidad Tecnológica de Pereira
Facultad De Ciencias de la Salud
Especialización en Medicina Interna
Pereira
2019

**GEO-REFERENCIACIÓN DE PACIENTES CON INFECCION POR GRAM-
NEGATIVOS RESISTENTES A CEFALOSPORINAS DE TERCERA
GENERACIÓN. PEREIRA, COLOMBIA. 2012-2017.**

Autor: Deving Arias Ramos

Proyecto de Grado para optar por el Título de:

Especialista en Medicina Interna

Asesor Metodológico: Dr. Germán Alberto Moreno Gómez. Médico,
Magíster en Epidemiología Clínica, Doctor en Salud Pública

Asesor Temático: Dr. Julián Andrés Hoyos Pulgarín, Médico, Especialista en
Medicina Interna, Especialista en Infectología.

Universidad Tecnológica de Pereira
Facultad De Ciencias de la Salud
Especialización en Medicina Interna
Pereira
2019

Nota de aceptación

Directora del programa

Asesor metodológico

Asesor temático

Jurado

Jurado

Pereira, ____ de _____ de 2019

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Tecnológica de Pereira por ser la institución que ha permitido mi formación profesional.

Al Dr. Julián Hoyos Pulgarín, médico internista e infectólogo, al Dr. Germán Alberto Moreno, magíster en epidemiología clínica y Doctor en salud pública y al Dr. John Alexander Alzate Piedrahita, médico internista, por su acompañamiento, asesoría y disponibilidad durante todo el desarrollo de este proyecto.

A la Doctora Julieta Alzate, microbióloga del Laboratorio Clínico López Correa y a la Dra Carmen Elisa Llanos Uribe, microbióloga del Hospital Universitario San Jorge, por su valiosa colaboración en el proyecto.

Al Laboratorio Clínico López Correa y al Hospital Universitario San Jorge de la ciudad de Pereira por permitirme llevar a cabo la investigación.

A los médicos generales Juan Camilo Olaya Gómez, Isabella Cortés Bonilla y Camila Vargas Mosquera, por su invaluable ayuda en la creación de las bases de datos.

A Juan Camilo Olaya Gómez, médico general, cuya contribución fue esencial para la creación de los mapas del estudio.

A Clotilde Ramos y Carlos Olmedo Arias, mis padres, que siempre han estado a mi lado, son mi mayor inspiración y mi razón de ser.

CONTENIDO

Pág

1. INTRODUCCIÓN.....	11
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
3. JUSTIFICACIÓN	14
4. OBJETIVOS	15
4.1 OBJETIVO GENERAL.....	15
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	15
5. MARCO TEÓRICO.....	16
6. MARCO CONCEPTUAL.....	22
7. METODOLOGÍA.....	23
7.1 DISEÑO EPIDEMIOLÓGICO.....	23
7.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO	23
7.3 MUESTRA	23
7.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	24
7.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	24
7.6 GRUPOS DE ESTUDIO	24
7.7 CRITERIOS PARA DEFINIR INFECCIÓN ASOCIADA AL CUIDADO DE LA SALUD, ADQUIRIDA EN EL HOSPITAL Y ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD 25	
7.8 CRITERIOS PARA ESTABLECER GRUPOS DE PACIENTES CON AISLAMIENTO MICROBIOLÓGICO POR ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE BLEE (E-BLEE) ADQUIRIDO POR EL SUJETO DE ESTUDIO EN LA COMUNIDAD O EN EL ENTORNO DE LA HOSPITALIZACIÓN	25
7.9 VARIABLES.....	26
7.10 RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN Y HERRAMIENTAS EMPLEADAS PARA EL ANÁLISIS DE INFORMACIÓN GEOGRÁFICA.	27
7.11 ANÁLISIS	29
8. ASPECTOS BIOÉTICOS	30
9. RESULTADOS.....	31

9.1	CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS DE LA POBLACIÓN.....	31
9.2	ESTABLECIMIENTO DE LOS GRUPOS PARA GEOREFERENCIACIÓN. 33	
9.3	GEOREFERENCIACIÓN DE LOS PACIENTES CON AISLAMIENTO POSITIVO PARA E-BLEE	34
9.4	COMPORTAMIENTO DE LOS AISLAMIENTOS POSITIVOS PARA E- BLEE POR COMUNAS	39
9.5	COMPORTAMIENTO DE LOS AISLAMIENTOS POSITIVOS PARA E- BLEE POR CADA AÑO DE ESTUDIO (2012 A 2017)	41
9.6	COMPARACIÓN DE LOS AISLAMIENTOS ADQUIRIDOS EN LA COMUNIDAD CON LOS ASOCIADOS AL CUIDADO DE LA SALUD, HUSJ....	46
9.7	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD HOSPITALARIA.....	47
10.	DISCUSIÓN: GEOREFERENCIACIÓN.	50
11.	DISCUSIÓN: FACTORES ASOCIADOS A MUERTE EN LA POBLACIÓN DEL HUSJ.....	56
12.	CONCLUSIONES	61
13.	LIMITACIONES.....	63
14.	RECOMENDACIONES	64
15.	BIBLIOGRAFÍA	65
16.	ANEXOS	73
	Anexo 1. Aval comité de Bioética Universidad Tecnológica de Pereira	73
	Anexo 2. Aval de la oficina Docencia servicio Investigación del Hospital Universitario San Jorge	74
	Anexo 3. Acta de acuerdo o pacto para el desarrollo de la investigación con el Laboratorio clínico López Correa.	75
	Anexo 4. Distribución de aislamientos por año de estudio y comuna, HUSJ y LCLC.	78
	Anexo 5. Distribución de aislamientos por año de estudio y comuna según aislamientos comunitarios y egresos de hospitalización del HUSJ.	79
	Anexo 6. Características generales y clínicas de infecciones por E-BLEE en otras publicaciones.....	80
	Anexo 7. Características microbiológicas y resistencia antimicrobiana de E- BLEE en otras publicaciones.....	81

Anexo 8. Diagrama de distribución de la población de los dos centros de estudio.....	82
--	----

LISTA DE TABLAS

Pág

Tabla 1. Prevalencia de aislamientos con E-BLEE HUSJ	32
Tabla 2. Distribución por origen de aislamiento, ingresos y egresos de Hospitalización para Georeferenciación, HUSJ y LCLC	34
Tabla 3. Prevalencia de aislamientos comunitarios para Georeferenciación y egresos de hospitalización.....	40
Tabla 4. Distribución de pacientes por año de los Aislamientos comunitarios y egresos de hospitalización para georeferenciación.	41
Tabla 5. Características de la población atendida en el HUSJ 2012-2017 y factores asociados a Muerte por sepsis.	48
Tabla 6. Prevalencia de infecciones por E-BLEE en diferentes estudios.	51
Tabla 7. Factores asociados a Muerte en infecciones por E-BLEE. Resumen de publicaciones recientes seleccionadas.	59

LISTA DE FIGURAS

	Pág
Figura 1. Aislamientos para E-BLEE originados en la comunidad	36
Figura 2. Egresos de Hospitalización de sujetos que tuvieron aislamientos para E-BLEE	37
Figura 3. Aislamientos para E-BLEE originados en la comunidad, Heatmap	38
Figura 4. Egresos de Hospitalización de sujetos que tuvieron aislamientos para E-BLEE, Heatmap.	39
Figura 5. Aislamientos comunitarios: A. periodo inicial (2012-2013), B. Periodo Final (2016-2017)	43
Figura 6. Comparación de los Aislamientos comunitarios (A) y los egresos de hospitalización (B) para el HUSJ según la distribución por Mapa de Calor (heatmap).	45
Figura 7. Comparación de los Aislamientos comunitarios por centro: A. HUSJ (izquierda). B. LCLC (derecha) (heatmap).	46
Figura 8. Patrones de distribución de aislamientos comunitarios asociados al cuidado de la salud (mapa inferior) y sin asociación al cuidado de la salud (mapa superior)	47

LISTA DE ANEXOS

	Pág
Anexo 1. Aval comité de Bioética Universidad Tecnológica de Pereira	73
Anexo 2. Aval de la oficina Docencia servicio Investigación del Hospital Universitario San Jorge	74
Anexo 3. Acta de acuerdo o pacto para el desarrollo de la investigación con el Laboratorio clínico López Correa.	75
Anexo 4. Distribución de aislamientos por año de estudio y comuna, HUSJ y LCLC.	78
Anexo 5. Distribución de aislamientos por año de estudio y comuna según aislamientos comunitarios y egresos de hospitalización del HUSJ.	79
Anexo 6. Características generales y clínicas de infecciones por E-BLEE en otras publicaciones.....	80
Anexo 7. Características microbiológicas y resistencia antimicrobiana de E- BLEE en otras publicaciones.....	81
Anexo 8. Diagrama de distribución de la población de los dos centros de estudio.....	82

1. INTRODUCCIÓN.

La resistencia a antimicrobianos se define como la capacidad de un microorganismo de crecer en presencia de un fármaco que normalmente inhibe su crecimiento o produce lisis de la bacteria, hongo o parásito. La resistencia a antibióticos es un asunto de suma importancia en la práctica médica en todo el mundo(1). La resistencia a bacterias Gram negativas ha cobrado gran importancia en las últimas décadas, principalmente por la producción de enzimas que hidrolizan los Antibióticos Beta Lactámicos, entre ellas las Beta Lactamasas de Espectro Extendido (BLEE), las enzimas de tipo AmpC, que confieren resistencia a las Cefalosporinas de tercera generación (por ejemplo ceftriaxona) y otros mecanismos de las bacterias que les confieren resistencia a antibióticos carbapenemes. En un reporte de vigilancia de países de América Latina publicado por Ronald N. Jones y cols(2), incluyó 11 países de la región incluido Colombia, con muestras provenientes de hospitales de tercer nivel de atención, se encontró en el grupo de infecciones por Gram negativos, que *Escherichia coli* tuvo un fenotipo de resistencia productor BLEE en 37.3%; *Klebsiella pneumoniae* tuvo altas tasas de resistencia con un fenotipo BLEE en el 52.4% de los casos. Para el caso de Colombia, el fenotipo BLEE estuvo en el 24% de las *E.coli* y en el 41% de las *K.pneumoniae*.

Se ha mencionado en la literatura la existencia de focos o fuentes de infección en la comunidad (3-5). En nuestra región se desconocen si existen focos de transmisión en la comunidad. Una forma de conocer su existencia es a través de la identificación de los patrones de distribución geográfica de los diferentes tipos de bacterias resistentes y posibles factores ecológicos causales. Este es un estudio de tipo ecológico que se desarrolló con los registros de los pacientes con bacterias Gram Negativas con un patrón de resistencia antimicrobiano específico (fenotipo BLEE), encontradas en un centro de alta complejidad y un laboratorio de referencia ubicados en Pereira, Risaralda. Se obtuvieron los pacientes que presentaron infección confirmada por Bacilos Gram Negativos resistentes a Cefalosporinas de tercera generación durante el periodo 2012 a 2017, y se estableció la ubicación geográfica basada en la dirección de cada individuo en Pereira, en su zona urbana y rural; con esto se determinó con el colectivo de pacientes identificados los patrones geográficos de distribución de las bacterias Gram Negativas resistentes y su comportamiento en el tiempo durante el período mencionado, las características clínicas, sociodemográficas y mortalidad de esta población.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La resistencia a antimicrobianos es un problema ecológico que se presenta en todo el mundo y se ha asociado a un incremento en la resistencia tanto en infecciones adquiridas en el hospital como en la comunidad(6). El desarrollo de la resistencia se explica por múltiples factores como el uso indiscriminado o inapropiado de antibióticos en la práctica médica de consulta ambulatoria, hospitales y farmacéuticas; el sobreuso o mal uso de antibióticos en la industria de alimentos (avicultura, acuicultura y porcicultura); la falta de las prácticas de control y regulación de prescripción/uso de antibióticos y la naturaleza de adaptabilidad de las bacterias, ya sea por diversas mutaciones o por transferencia horizontal de material genético de resistencia. El uso indiscriminado de antibióticos en la industria animal se debe al hallazgo de que dosis sub-terapéuticas de antibióticos puede favorecer el crecimiento de los animales y prevenir enfermedades, práctica que tiene un efecto en la promoción de la resistencia bacteriana(1, 6, 7). Las bacterias resistentes producidas de las fuentes mencionadas pueden llegar a los humanos a través de contacto directo con las personas expuestas, a través de alimentos y aguas de desecho provenientes de la industria animal, hospitales y plantas farmacéuticas (3-5, 8-11).

Actualmente enfrentamos retos en resistencia antimicrobiana entorno a cocos Gram positivos con *Staphylococcus* resistente a meticilina, *Enterococcus* resistente a Vancomicina y neumococo multidrogoresistente. En infecciones por Gram negativos, el fenómeno de resistencia a escalado a nivel mundial explicado por la presencia de Beta Lactamasas de espectro extendido (BLEE), Carbapenemasas tipo serina (KPC), enzimas de clase D tipo OXA y Metalo Beta Lactamasas(2, 3). En todo el mundo se ha reportado emergencia de infecciones por enterobacterias productoras de Beta Lactamasas de espectro extendido (E-BLEE) en la comunidad especialmente por *E.coli* productora de Betalactamasa (Bla) tipo CTX-M (12). En países Europeos y de América Latina se ha reportado un incremento de las infecciones por E-BLEE(13). La mayoría de las BLEE se pueden dividir en 3 grupos: tipo TEM, SHV y CTX-M (cefotaximasas). *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* son las principales bacterias productoras de BLEE, aunque también se pueden ver en otras enterobacterias y algunos Gram negativos No fermentadores.

Se han realizado muchos estudios caracterizando estas infecciones en el ámbito de hospitalización, pero poco se ha estudiado acerca del comportamiento en cuanto a la distribución geográfica de las bacterias resistentes a Gram Negativos. Se ha identificado el estado de portador asintomático de bacterias resistentes en personas de la comunidad como potenciales fuentes de infección (11, 14, 15).

La geo-referenciación en salud consiste en identificar el lugar donde ocurren eventos de importancia en salud (distribución geográfica) (16). En Europa se cuenta

con registros nacionales de las infecciones de mayor importancia en salud pública; en otras localidades se ha estudiado la distribución geográfica de las bacterias resistentes, encontrando patrones compatibles con focos o fuentes de infección y posibles asociaciones con factores ecológicos (17, 18). Es importante conocer los patrones de distribución geográfica (geo-referenciación) de los individuos con aislamiento de bacterias Gram Negativas con resistencia a cefalosporinas de tercera generación por fenotipo BLEE, dado que representan un grupo con significativa morbilidad y elevados costos en salud. Las infecciones por E-BLEE se pueden adquirir y transmitir en la comunidad y se desconoce si existe algún patrón específico de distribución geográfica que se asocie con factores ecológicos, económicos, sociales, culturales, médicos y biológicos como: consumo individual de antibióticos, patrones inadecuados de prescripción, fácil adquisición de antibióticos en farmacias locales sin prescripción médica (automedicación), contaminación ambiental con bacterias resistentes, contacto/consumo de animales expuestos a antibióticos y focos locales de diseminación de persona a persona (transmisión horizontal) (16, 17). Es importante establecer la existencia de los patrones de distribución geográfica, su comportamiento en las comunas y en el tiempo, conocer los factores clínicos y sociodemográficos relacionados y la mortalidad, con el fin de implementar programas de intervención en búsqueda de disminuir la diseminación de este problema emergente y de salud pública.

Se planteó como pregunta problema de investigación, ¿cuál es la distribución geográfica (georeferenciación) de los individuos con aislamiento de bacterias Gram negativas resistentes a cefalosporinas de tercera generación con fenotipo BLEE en la ciudad de Pereira?

3. JUSTIFICACIÓN

Las infecciones por bacterias Gram Negativas resistentes a ceftriaxona incluyen un grupo amplio de infecciones causadas por enterobacterias productoras de beta lactamasas de espectro extendido (E-BLEE) y enzimas del tipo AmpC. Con menos frecuencia encontramos infecciones con patrones de resistencia a antibióticos carbapenemes, que siempre representan un reto terapéutico. Estas infecciones se asocian a mayor morbilidad, mortalidad, estancia hospitalaria prolongada y costos de atención(8). Actualmente no existe un mapa de nuestra geografía que permita conocer los patrones de distribución de infecciones por bacterias resistentes en nuestro medio. El conocimiento acerca de los patrones de distribución geográfica de bacterias Gram Negativas resistentes es una información potencialmente valiosa que podría ayudar a establecer factores ecológicos asociados con la transmisión y adquisición de bacterias resistentes en la comunidad, como se ha descrito en otros estudios de transmisión en la comunidad y de georeferenciación(19, 20); por lo que se plantea la posibilidad de encontrar información útil sobre focos de transmisión en la comunidad y plantear hipótesis sobre factores ecológicos (posibles focos de contaminación ambiental con bacterias resistentes), factores económicos (estrato socioeconómico), sociales (automedicación), culturales, médicos (patrones inadecuados de prescripción médica a nivel local o regional) y biológicos (contacto/consumo de animales expuestos a antibióticos y focos locales de diseminación de persona a persona).

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Establecer la distribución geográfica de los pacientes con aislamiento positivo para bacilos Gram Negativos resistentes a cefalosporinas de tercera generación por fenotipo BLEE, en la ciudad de Pereira, Colombia.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Describir las características sociodemográficas de la población.
2. Establecer la distribución geográfica (Georeferenciación) de los pacientes con aislamiento positivo para E-BLEE.
3. Describir el comportamiento entre las distintas comunas.
4. Describir el comportamiento epidemiológico por cada año de estudio (2012, 2013, 2014, 2015, 2016 y 2017).
5. Comparar los aislamientos adquiridos en la comunidad con los asociados al cuidado de la salud.
6. Describir las características clínicas y factores asociados a mortalidad hospitalaria.

5. MARCO TEÓRICO

Con la exposición en las últimas décadas al extenso conjunto de antibióticos disponibles se han desarrollado diferentes mecanismos de resistencia bacteriana que plantean retos en el tratamiento de las infecciones bacterianas, constituyendo además un reto para los médicos debido al limitado número de opciones terapéuticas disponibles(21). La resistencia bacteriana es un problema que enfrenta el personal de salud a diario. Los hospitales son el principal reservorio de muchas bacterias resistentes y es en el entorno de la hospitalización donde se pueden transmitir a otros pacientes principalmente por contacto(22). También se ha documentado presencia de infecciones resistentes que se originan en la comunidad y personas portadoras de bacterias resistentes en los entornos extra hospitalarios(19), incluso hay datos de pacientes que se convierten en portadores, y fuentes potenciales de transmisión en la comunidad, después de haber tenido una estancia hospitalaria o una infección documentada por bacterias resistentes(4, 11, 15).

Las infecciones por las bacterias Gram negativas se encuentran con frecuencia en la práctica médica(19) siendo las principales responsables de infección de vías urinarias(4), infecciones gastrointestinales, infecciones intraabdominales, en algunas ocasiones infecciones respiratorias, bacteriemias, y de otros sistemas.(22) Las enterobacterias son una gran familia de bacterias que tienen en común la fermentación de glucosa. Los bacilos Gram negativos no fermentadores incluye bacterias como *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*. Algunas de estas bacterias pueden producir Beta Lactamasas que hidrolizan antibióticos beta lactámicos. Es frecuente encontrar cepas productoras de Beta Lactamasas de Espectro Extendido (BLEE) y enzimas del tipo AmpC tanto en el ámbito hospitalario como en la comunidad. Las enzimas del tipo BLEE y AmpC de forma típica producen resistencia a cefalosporinas de tercera generación como ceftriaxona, pero son susceptibles a carbapenemes(4).

Las beta lactamasas AmpC son un grupo de enzimas codificadas en el genoma de un grupo particular de bacterias: *Morganella*, *Yersinia*, *Serratia*, *Pseudomonas/Proteus/Providencia*, *Aeromonas/Acinetobacter*, *Citrobacter*, *Enterobacter*. Pueden estar reprimidas y expresarse ante la exposición a un tratamiento antibiótico; son resistentes a cefoxitina e hidrolizan cefalosporinas de primera hasta tercera generación. También pueden transmitirse por plásmidos a otras bacterias Gram negativas como *E. coli* o *K. pneumoniae*. A diferencia de las BLEE, no son susceptibles a la combinación de beta lactámico con inhibidor de beta Lactamasa como ampicilina con ácido clavulánico o piperacilina con tazobactam. Muchas son susceptibles a Cefepime (cefalosporina de cuarta generación) y carbapenemes.(8, 23)

Las bacterias Gram negativas también pueden presentar resistencia a antibióticos carbapenemes por medio de varios mecanismos, entre ellos la producción de enzimas carbapenemasas, sin embargo, este no es el único mecanismo y la resistencia puede estar mediada también por la pérdida de porinas. En la resistencia mediada por carbapenemasas se han descrito principalmente enzimas de tipo KPC, NDM y el grupo OXA-48, que corresponden a los diferentes tipos de enzimas que pueden mediar la resistencia bacteriana(8).

En el mundo se ha reportado un incremento progresivo de la resistencia bacteriana en enterobacterias, siendo frecuente la producción de Beta lactamasas de espectro extendido (BLEE) (24). Las BLEE son un grupo de enzimas transmitidas por plásmidos que tienen la habilidad para hidrolizar cefalosporinas de tercera generación y monobactámicos. La mayoría son susceptibles a carbapenemes. Hay varias familias de enzimas, la TEM es la más frecuente en Estados Unidos de América; en Argentina es la familia CTX-M; en Colombia se ha documentado con mayor frecuencia la familia SHV(25) y CTX-M, la cual parece ser la más prevalente en América Latina(5). Las Betalactamasas de tipo CTX-M se originaron de *Kluyvera* spp y son las más comunes.

Las enzimas cefotaximasas (CTX-M) son un tipo de BLEE que no está relacionado con el grupo de las TEM o las SHV. Hidrolizan la cefotaxima y la ceftriaxona con mayor eficacia que a la ceftazidima, y también hidrolizan cefepima con gran eficiencia. Se inhiben mejor con el tazobactam que con el ácido clavulánico. Son de carácter endémico en una amplia área geográfica, que incluye América Latina, Norteamérica, Asia y Europa, y se encuentran tanto en el ámbito hospitalario como en la comunidad(26). Se conforman por más de 150 tipos, distribuidas en 5 grupos: CTX-M1, CTX-M2, CTX-M8, CTX-M9, y CTX-M25. La epidemiología de los organismos que producen Bla CTX-M es diferente a los que producen BLEE tipo TEM o SHV(13). CTX-M-15 es una de las variantes de CTX-M más frecuentes, a nivel mundial en diferentes enterobacterias. Actualmente su diseminación global se asocia con cepas de *E. coli* virulentas pertenecientes al clon pandémico ST131 que causa con frecuencia infecciones adquiridas en la comunidad; las cepas de este clon pueden ser portadoras de otras variantes de CTX-M y de otras familias de BLEE, como TEM y SHV, y también pueden presentar enzimas AmpC tipo CMY. En Colombia se ha descrito la circulación de cepas de *E. coli* productoras de CTX-M-15(10) pertenecientes a los clones ST131 y ST405 en diferentes ciudades(27)

Debido al patrón de resistencia bacteriana las infecciones por enterobacterias productoras de BLEE se asocian con mayores costos de tratamiento, estancias hospitalarias prolongadas, uso de antibióticos de mayor espectro e incremento de la presión selectiva(8). Adicionalmente se ha descrito que cierto grupo de pacientes son particularmente más susceptibles a adquirir este tipo de infecciones (factores de riesgo), principalmente pacientes inmunosuprimidos, diabéticos, con enfermedad renal crónica, con exposición reciente a ciclos de antibiótico (principalmente con quinolonas y cefalosporinas de tercera generación), residencia

en un hogar de cuidado crónico geriátrico y estancia hospitalaria prolongada.(3, 10, 28, 29)

La mayoría de estudios realizados sobre resistencia adquirida a antibióticos se han concentrado en el entorno hospitalario(3, 4, 19). Poco se ha descrito sobre la resistencia a antibióticos adquirida, transmitida, y las variaciones geográficas a nivel de la comunidad. Se pueden encontrar factores relacionados con la presencia de resistencia bacteriana en la comunidad, entre los que destacan el consumo individual de antibióticos, fácil adquisición de antibióticos en farmacias locales sin prescripción médica, contaminación ambiental con bacterias resistentes, contacto con animales para consumo humano que fueron expuestos a antibióticos, focos locales de diseminación de persona a persona y factores socioeconómicos(4, 11, 14, 19, 30, 31).

El uso de mapas para analizar e ilustrar la ocurrencia de resistencia bacteriana se ha empleado en Europa desde 1999.(17) La distribución geográfica o posicionamiento espacial de un cuerpo en una localización geográfica de acuerdo a un sistema de coordenadas y a datos específicos, es lo mismo que se entiende por el término georeferenciación. Esta información permite realizar un análisis espacial del comportamiento de algunos eventos, en este caso, enfermedades (infecciones) en una población (32). Los sistemas de información geográficos facilitan la visualización de los patrones de distribución de las infecciones por bacterias resistentes en un área geográfica, con el beneficio potencial de poder relacionar el patrón de distribución con factores ecológicos locales y socioeconómicos. (11, 17, 18).

El uso de geo-referenciación en infecciones bacterianas se ha estudiado poco. Existen varias publicaciones relacionadas con la distribución geográfica de infecciones por bacterias resistentes a antimicrobianos. Dos de ellas relacionadas con fenotipo BLEE(20, 33) y dos en infecciones por Gram positivos(34, 35). Ninguna en Colombia o en otro país de América Latina además de Brasil.

El estudio de Sannes y cols(18) fue uno de los primeros que evaluó la existencia de patrones geográficos de resistencia antimicrobiana en Gram negativos. Tomaron 165 muestras de orina de sujetos con infección de vías urinarias (IVU) por *E.coli* de múltiples centros en un periodo de 1994-1996 y analizaron la susceptibilidad a 12 antimicrobianos de importancia terapéutica en IVU: amoxicilina clavulanato, ampicilina, cefoxitina, ceftazidima, ciprofloxacina, gentamicina, nitrofurantoína, piperacilina / tazobactam, sulfisoxazol, ticarcilina / clavulanato, trimetoprim(TMP) y TMP / sulfametoxazol (SMZ). Los aislamientos se asignaron a una de las cuatro regiones geográficas dentro de los EE. UU. (Es decir, Pacífico, Centro-Sur, Nordeste / Atlántico Medio y Atlántico Sur) según su ubicación de origen. Se encontró que la resistencia a ampicilina, trimetoprim y TMP/SMZ exhibió un gradiente de prevalencia descendente de oeste a este.

Galvin y cols (17) realizaron un mapeo del área geográfica del Occidente de Irlanda tratando de establecer el patrón geográfico de resistencia antimicrobiana de *E.coli*

en IVU de la comunidad (n=752) para dos antibióticos, trimetoprim y ciprofloxacino. Se encontró altos niveles de resistencia en las áreas urbanas y en las zonas donde había hogares de cuidado crónico de enfermería (En inglés, *nursing homes*). Se encontró puntos calientes (En inglés, *hotspots*) hacia el extremo occidental y oriental del mapa, que denotan una mayor concentración de casos en esta zona.

El estudio de Kiffer y cols(36), en una ciudad de Brasil, buscó establecer la relación entre el consumo de ciprofloxacino y la emergencia de aislamientos de *E.coli* resistentes a ciprofloxacino (n=723) mediante el establecimiento de los patrones temporales y espaciales de consumo de ciprofloxacino, tomando como base los puntos de venta de antimicrobianos. Los eventos fueron geocodificados en el mapa usando TerraView. El modelo comparativo mostró que había variación geográfica en el riesgo de resistencia y que la resistencia a ciprofloxacino en *E.coli* de la comunidad estaba asociado al consumo de ciprofloxacino.

El primer estudio en hacer una determinación de distribución geográfica en aislamientos con fenotipo productor de BLEE fue el de George y cols (33) en el distrito de Vellore, Sur de India. Estudiaron 363 muestras de materia fecal de sujetos sanos, de pacientes y del medio ambiente de la localidad con aislamiento para *E.coli*, de las cuales 124 tenían fenotipo BLEE y 110 se llevaron a análisis genético encontrando >90% positivos para Bla CTX-M. Las coordenadas geográficas fueron obtenidas manualmente usando Google Maps. Luego fueron geocodificados usando Epi Info 7.1.2. Los resultados permitieron identificar una agrupación significativa de pacientes e individuos sanos cerca de desagües de aguas residuales abiertos y baños públicos; los autores sugieren la adquisición de *E. coli* BLEE de fuentes ambientales.

Finalmente, Norman y cols (20) tomaron sujetos con muestras positivas para E-BLEE que habían sido atendidos en el Hospital Universitario de Leeds y el Hospital Universitario de Bradford y también aislamientos de la comunidad. Obtuvieron el código postal de la dirección de residencia, establecieron el número de sujetos por cada sector postal y la información se procesó con el software comercial ArcGIS. 1399 sujetos con infección con E-BLEE vivían en el área metropolitana de Leeds y Bradford. Los autores encontraron una agrupación de casos de E-BLEE en ciertas áreas dentro de Bradford, sin tener una clara explicación del fenómeno.

La georeferenciación a nivel local es una herramienta de estudio que puede aportar información sobre el comportamiento de algunos tipos de infecciones de interés, a su vez es una herramienta con limitaciones dado que todos los mapas pueden tener errores de posición. El error de posición está influenciado por la forma como se obtiene la posición en el mapa: usando GPS (Global Positioning System) que pueden tener un rango de error de 10-20 metros, instrumentos topográficos (muy costosos), o a través de sistemas de computadora que usan mapas de las calles (Google Earth, Google Maps)(16).

En distintos reportes de la literatura se encuentra que los sujetos con infecciones por E-BLEE parecen tener en común la presencia de ciertos factores de riesgo y

comorbilidades. Se han hecho varios esfuerzos por establecer factores asociados a aislamientos por E-BLEE(28, 37) y factores asociados a mortalidad específicamente en el caso de infecciones del torrente sanguíneo (12, 23, 38-44), campo donde más se encuentra producción científica. Trecarichi, Cauda & Tumbarello (45) realizaron una revisión de la literatura sobre los factores asociados a muerte en sujetos con infecciones por E-BLEE en el torrente sanguíneo. Los factores reportados fueron los siguientes: retraso >72 horas para una terapia antimicrobiana adecuada, terapia empírica inadecuada, Choque séptico, fuente de infección desconocida, >2 comorbilidades, enfermedad del SNC, puntaje de Pitt de bacteriemia >1, resistencia >3 antibióticos, fuente urinaria de la bacteriemia, admisión a unidad de cuidado intensivo (UCI), hospitalización prolongada, neumonía, cirrosis hepática, infección intraabdominal, cáncer de órgano sólido, neutropenia, enfermedad renal crónica, uso de esteroides, edad, ventilación mecánica, >2 antibióticos usados antes del episodio de bacteriemia, origen nosocomial, deterioro del estado mental, puntaje de APACHE II ≥ 16 y falla terapéutica. En Colombia y en otras regiones del mundo hay varias publicaciones que han encontrado ciertos factores de riesgo con el desenlace de muerte en población con infección por E-BLEE (46-50), sin embargo, en nuestra región no hay estudios de esta índole, por este motivo, de forma adicional al propósito global del estudio, se buscó establecer los factores asociados a muerte en la población del Hospital Universitario San Jorge (HUSJ).

6. MARCO CONCEPTUAL

Georeferenciación en salud, término MESH: *Geographic Mapping*. Consiste en establecer la localización en un mapa, teniendo como base una referencia terrestre, de los eventos relacionados con la salud como nacimientos, enfermedades, muertes, áreas socialmente vulnerables y riesgos ambientales. La georeferenciación en salud sirve para responder la pregunta: ¿dónde ocurre un evento (enfermedad o muerte)? y ¿en dónde se puede intervenir? Para estos fines se utilizan Sistemas de Información Geográfica que permiten realizar la georeferenciación (es decir, ubicar un evento de estudio en un mapa) para observar y analizar la información en el espacio. (16)

Sistemas de información geográfica, término MESH: *Geographic Information Systems*. Sistemas informáticos capaces de ensamblar, almacenar, manipular y mostrar información geográficamente referenciada, es decir, datos identificados de acuerdo con sus ubicaciones(16).

Infección por bacterias Gram negativos, término MESH: *bacterial infection, gram negative*. Son un grupo de bacterias que al realizarse la tinción Gram no presentan una coloración azul. Se clasifican en Fermentadoras de glucosa y No fermentadoras. Son frecuentemente encontradas como causantes de enfermedades infecciosas en la comunidad y en el entorno hospitalario. (51)

Resistencia Bacteriana, término MESH: *antimicrobial drug resistance*. Distintos mecanismos que han desarrollado las bacterias para protegerse del efecto bactericida o bacteriostático de los antibióticos. Destacamos en bacterias Gram Negativas entre los principales mecanismos de resistencia la producción de Beta Lactamasas de Espectro Extendido (BLEE), betalactamasas AmpC que producen un fenotipo en el antibiograma con resistencia a cefalosporinas de tercera generación. También Destacamos la resistencia a antibióticos Carbapenemes que ocurre por la producción de distintas enzimas que hidrolizan antibióticos y otros como porinas, bombas de eflujo y otros. (51)

Espécimen clínico o muestra, término MESH: *specimen bank, biological*. Llámese muestra un tejido o secreción obtenida de un paciente (esputo, orina, materia fecal y otros) partir de la cual se obtuvo el crecimiento bacteriano de interés.

7. METODOLOGÍA

7.1 DISEÑO EPIDEMIOLÓGICO

- Estudio ecológico exploratorio de georeferenciación. Se establecen los patrones de distribución de enfermedad y se compararan entre varias regiones de la ciudad durante el periodo de tiempo del estudio, con énfasis en la búsqueda de patrones espaciales a partir de los cuales se puede obtener ideas para formular hipótesis sobre la dinámica de las infecciones por enterobacterias productoras de Beta Lactamasa de Espectro Extendido (E-BLEE) en nuestra ciudad. Para este fin hemos usado herramientas de georeferenciación modernas: KOSMO 3.0 y QGIS 3.4.11, basadas en mapas digitalizados de la ciudad (Pereira), con ayuda de las direcciones de los sujetos incluidos en el estudio.
- Estudio observacional retrospectivo. Se describen las características clínicas y sociodemográficas de la población. Se analizan las variables asociadas con muerte por infección para la población del Hospital Universitario San Jorge (HUSJ), Pereira.
-

7.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO

La unidad de análisis incluyó todos los registros de pacientes con cultivo de interés aislado en el Laboratorio del Hospital Universitario San Jorge (HUSJ) y en el Laboratorio Clínico López Correa (LCLC), provenientes del área urbana y rural de la ciudad Pereira, durante el periodo 2012-2017, con el correspondiente registro de la dirección e historia clínica de cada persona con el cultivo positivo para las bacterias de interés.

7.3 MUESTRA

Incluyó todos los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y de exclusión durante el periodo de estudio, correspondiente con 503 sujetos del LCLC y 743 sujetos del HUSJ.

7.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Todos los pacientes con cultivo de interés a partir de un espécimen o muestra clínica procesada en el Laboratorio clínico del HUSJ y el LCLC en la ciudad Pereira, durante el periodo 2012-2017.
- Pacientes que fueron hospitalizados o que tuvieron manejo ambulatorio.
- Pacientes colonizados o infectados por la bacteria con el perfil de resistencia de interés
- Tipo de infección: 1) Infección adquirida en la comunidad; 2) infección adquirida en el hospital. 3) Colonizaciones identificadas durante el proceso de atención hospitalaria.
- Pacientes con 1 (uno) o más bacterias identificadas con fenotipo de resistencia de interés ya sea bacterias del mismo género con diferente especie o de bacterias de diferente género pero que exhiben patrones de resistencia de interés.

7.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se excluyeron los pacientes, de acuerdo con lo siguiente:

- Datos o registros clínicos incompletos que no permitieron la identificación y análisis de la información.

7.6 GRUPOS DE ESTUDIO

Se clasificaron los pacientes que presentaron infección en la comunidad y pacientes con infección en el hospital y aquellos con colonización. En la interpretación de la información se consideró que las infecciones de la comunidad probablemente se relacionan con un foco de transmisión local (de su comuna). Los pacientes cuya infección se originó en el hospital se interpretaron como sujetos que podrían poner en riesgo a su comunidad cuando egresan vivos del hospital y regresan a sus domicilios.

7.7 CRITERIOS PARA DEFINIR INFECCIÓN ASOCIADA AL CUIDADO DE LA SALUD, ADQUIRIDA EN EL HOSPITAL Y ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD

Para determinar el origen de la infección / colonización usamos varios criterios previamente establecidos y que se han utilizado en la literatura médica para establecer si una infección / colonización es comunitaria, hospitalaria o si tiene factores de riesgo para infecciones asociadas al cuidado de la salud (12, 38, 52, 53):

- Asociada al cuidado de la salud (uno o más de los siguientes factores de riesgo)
 - Tratamiento intravenoso, cuidado de heridas, nutrición parenteral, quimioterapia intravenosa en su casa o en otra clínica los 30 días previos.
 - Diálisis los últimos 30 días.
 - Hospitalización por 2 o más días, los últimos 90 días.
 - Residencia en un centro de cuidados de enfermería o en un centro de cuidado crónico por 2 o más días, los últimos 90 días.
 - Presencia de dispositivos invasivos: catéter vascular, sondas de alimentación (al momento de la admisión o evaluación).
- Adquirida en el hospital
 - La infección se desarrolla más de 48 horas después de la admisión. Con o sin factores de riesgo de infección asociada al cuidado de la salud:
 - Asociada al cuidado de la salud: tiene los factores de riesgo de infección asociada al cuidado de la salud.
 - No asociada al cuidado de la salud: no tiene los factores de riesgo de infección asociada al cuidado de la salud
- Adquirida en la comunidad
 - La infección ocurre dentro de las primeras 48 horas desde la admisión a la institución. Con o sin factores de riesgo de infección asociada al cuidado de la salud:
 - Asociada al cuidado de la salud: tiene los factores de riesgo de infección asociada al cuidado de la salud
 - No asociada al cuidado de la salud: no tiene los factores de riesgo de infección asociada al cuidado de la salud

7.8 CRITERIOS PARA ESTABLECER GRUPOS DE PACIENTES CON AISLAMIENTO MICROBIOLÓGICO POR ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE BLEE (E-BLEE) ADQUIRIDO POR EL SUJETO DE ESTUDIO EN LA COMUNIDAD O EN EL ENTORNO DE LA HOSPITALIZACIÓN

- Aislamientos adquiridos en la comunidad: aislamiento microbiológico de una muestra tomada por consulta externa (consulta ambulatoria) o las primeras 48 horas de haber ingresado al HUSJ, con signos clínicos de infección (infección adquirida en la comunidad) o sin signos clínicos de infección (colonización adquirida en la comunidad). Todos los sujetos de este grupo son candidatos para realizar georeferenciación en el mapa usando el software KOSMO y QGIS, independiente del desenlace de la hospitalización. Este grupo se considera representativo *de todos los ingresos hospitalarios con aislamiento por E-BLEE*, para georeferenciación en el mapa usando el software KOSMO y QGIS, como ***aislamientos por E-BLEE originados de la comunidad***
- Aislamientos adquiridos en la hospitalización: definido como cualquier aislamiento microbiológico de interés obtenido después de 48 horas de haber ingresado a la institución, con signos clínicos de infección (infección adquirida en el hospital) o sin signos clínicos de infección (colonización adquirida en el hospital). De este grupo son candidatos para georeferenciación en el mapa usando el software KOSMO y QGIS únicamente aquellos que egresaron vivos más todos los sujetos que egresaron vivos del grupo de *aislamientos por E-BLEE originados de la comunidad*, para conocer la georeferenciación ***de todos los egresos vivos de hospitalización***

7.9 VARIABLES

Se registraron las siguientes variables, en un formato prediseñado para este fin.

Variable	Definición	Naturaleza	Nivel de Medición	Categorías o unidad de medida
Edad	Edad al momento del diagnóstico, en años.	Cuantitativa	Razón	Años
Sexo	Sexo del paciente	Cualitativa	Nominal	Hombre Mujer
Fenotipo de resistencia BLEE	Tipo de resistencia bacteriana extraído del antibiograma según el patrón correspondiente.	Cualitativa	Nominal	Fenotipo BLEE
Residencia del paciente	Dirección donde vive el paciente	Cualitativa	Nominal	Dirección
Comuna, Vereda o Corregimiento	Subdivisión administrativa menor que corresponde a una zona urbana, rural, o mixta.	Cualitativa	Nominal	Número de la Comuna, nombre de la Vereda o Corregimiento
Género y especie de la bacteria cultivada	Nombre científico de la bacteria identificada reportada en el antibiograma	Cualitativa	Nominal	Nombre de la bacteria
Espécimen clínico o Muestra a partir de la cual se obtuvo el crecimiento bacteriano	Espécimen clínico o Muestra a partir de la cual se obtuvo el crecimiento bacteriano de la bacteria de interés en el estudio	Cualitativa	Nominal	Nombre de la muestra.

Muerte intrahospitalaria*	Estado final vivo o muerto al final de la hospitalización	Cualitativa	Nominal	Vivo o Muerto
Muerte por sepsis*	Enfermedad o condición que probablemente causó la muerte del individuo	Cualitativa	Nominal	Nombre de la enfermedad o condición médica infecciosa
Días de hospitalización*	Número de días que estuvo hospitalizado	Cuantitativa	Ordinal	Número de días
Comorbilidades** y factores de riesgo***	Enfermedades de base del paciente	Cualitativa	Nominal	Nombre de las enfermedades del paciente
Resistencia a otros antibióticos*	Presenta resistencia a otra familia de antibióticos según lo reportado por el antibiograma	Cualitativa	Nominal	Nombre de la familia o de los antibióticos a los cuales presenta resistencia adicional.

HUSJ = Hospital Universitario San Jorge.

** y *** Aplica únicamente para los pacientes hospitalizados en el HUSJ con BLEE

** Comorbilidades evaluadas: diabetes mellitus, cirrosis hepática, malignidad, VIH/SIDA, ERC moderada-severa, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, EPOC, enfermedad vascular periférica, enfermedad cerebrovascular, demencia, hemiplejía, enfermedad del tejido conectivo, úlcera péptica. (54)

*** Factores de riesgo: ERC, hemodiálisis, cateterización urinaria, nutrición artificial, residencia en un hogar de cuidado de enfermería, cirugía urológica, hospitalización previa, sondas para gastrostomía o yeyunostomía, asistencia ventilatoria o admisión a unidad de cuidados intensivos (UCI), Infección urinaria complicada (IVU) (3, 55).

7.10 RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN Y HERRAMIENTAS EMPLEADAS PARA EL ANÁLISIS DE INFORMACIÓN GEOGRÁFICA.

Se obtuvo autorización por los laboratorios de microbiología por cada centro de estudio y por el comité de Bioética de la Universidad Tecnológica de Pereira. La fuente de información para el HUSJ fue el laboratorio clínico y la Historia Clínica; para el LCLC fue la base de datos aportada por el laboratorio de Microbiología.

Los laboratorios de microbiología aportaron la información de los pacientes con el fenotipo de resistencia de interés. La detección de BLEE se hizo por método automatizado y la confirmación se hizo en cada centro según los protocolos de laboratorio basados en las recomendaciones del CLSI (siglas por su nombre en inglés, *Clinical & Laboratory Standards Institute*). En el HUSJ las pruebas de susceptibilidad de antimicrobianos fueron realizadas con el sistema automatizado VITEK 2 (*BioMerieux*, Francia), usando los puntos de corte de CLSI vigentes para cada año de estudio. En el LCLC se usó el sistema automatizado BD Phoenix (Becton and Dickinson) hasta el año 2015, a partir del 2015 se empezó a usar el sistema automatizado VITEK 2. Todos los aislamientos tuvieron una concentración inhibitoria mínima (CIM, o MIC, por sus siglas en inglés de *minimum inhibitory concentration*) > 1 mg/L para cefotaxime y/o ceftazidime. Todas las cepas mostraban sensibilidad para carbapenemes según los puntos de corte vigentes para cada año por el CLSI. En el HUSJ la base de datos se revalidó con la información de la historia clínica con lo cual se pudo obtener la información de la dirección, barrio y comuna y demás variables del estudio. El LCLC aportó una base de datos diferenciada por año con las variables de estudio mencionadas y con la dirección de cada sujeto. Como control de calidad de las pruebas de susceptibilidad

antimicrobiana se utilizaron las cepas de *E. coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC (por sus siglas en inglés de American Type Culture Collection) 27853 y *K. pneumoniae* ATCC 700603.

La información se registró directamente en Microsoft Office Excel 2003 y se creó una base de datos con las variables. Se estableció los grupos de estudio descritos. Luego se realizó la geocodificación de la dirección de cada persona que tenía el cultivo de interés. Las coordenadas geográficas (latitud y longitud) de cada punto de muestreo y ubicación residencial de los pacientes se identificaron manualmente mediante Google® Maps y el Software MAGNA SIRGAS PRO-3.0 Beta (ver más adelante). Para la creación de los mapas de datos (capas) con la dirección de los sujetos de estudio, se utilizó la información dispuesta por el Instituto Geográfico Agustín Codazzi (IGAC), tomado de la página web <https://www.igac.gov.co/es/contenido/areas-estrategicas/magna-sirgas>. Esta entidad gubernamental es la encargada de los sistemas geodésicos nacionales de referencia y que promueve la adopción de MAGNA-SIRGAS (Sistema de Referencia Geocéntrico para las Américas) como sistema de referencia oficial del país, en reemplazo del Datum BOGOTÁ, definido en 1941. En consecuencia, se utilizó el sistema de referencia MAGNA SIRGAS.

Las coordenadas de cada dirección se obtuvieron usando Google Maps, las cuales luego fueron convertidas utilizando MAGNA SIRGAS PRO-3.0 Beta, que es el software de datos libres que el IGAC facilita como herramienta para el manejo estandarizado de coordenadas sobre el territorio colombiano. Con la información de las coordenadas se creó las capas (mapas de datos) utilizando KOSMO DESKTOP versión 3.0 por la facilidad que tenemos para manejar este software. KOSMO DESKTOP versión 3.0 es una Plataforma de sistema de información geográfico (SIG) libre Corporativa que se puede acceder como datos libres en la página web <http://www.opengis.es/>. Con las capas o mapas de datos creados decidimos utilizar el software de datos libres QGIS Versión 3.4.11, también de acceso libre en la página web <https://qgis.org/es/site/index.html>; con el cual se creó los diferentes mapas de la distribución de eventos de interés del estudio.

Las capas o mapas de datos sobre Red vial, Barrios, Comunas y Drenaje doble se obtuvieron en la página web del portal geográfico de Pereira: <https://mapas-pereira.opendata.arcgis.com/>; allí se provee el acceso a la información geográfica como mecanismo de Gobierno en Línea y que a su vez garantiza la accesibilidad a datos libres (*Sistema de Información Geográfico del municipio de Pereira, Subsecretaría de Ordenamiento Territorial y Desarrollo Urbano, Secretaría de Planeación, Municipio de Pereira*). Además, el programa QGIS Versión 3.4.11 permite utilizar una capa de mapa base de OpenStreetMap (un proyecto colaborativo para crear mapas editables y libres) y luego importar los datos de estudio sobre este mapa.

Utilizamos la visualización de mapa de calor (heatmap) para obtener una información visual de las zonas de mayor concentración de eventos. Un mapa de

calor generalmente se representa con una rampa de color amarillo a rojo o, blanco a rojo, donde una mayor concentración de puntos produce más calor o intensidad de color. A continuación, elegimos un radio. Este parámetro determina la vecindad circular alrededor de cada punto, donde ese punto tendrá influencia. Este valor dependerá en gran medida del tipo de datos de entrada. Para nuestros datos, suponemos de forma arbitraria que un evento de infección tendría una influencia a 250 metros de la ubicación. Para esto se usa la función o herramienta Heatmap, Kernel Density Estimation. Esta es una función que determina cómo se extiende la influencia de un punto en el radio dado. Esta metodología se ha empleado en otros estudios (17, 34) con algunas variaciones, usando una función de "Inverse Distance Weighting (IDW)", herramienta que calcula un "*promedio ponderado*" entre puntos adyacentes y que genera también mapas de calor (17, 20).

7.11 ANÁLISIS

Con la base de datos se elaboró un mapa que ilustra la distribución de las bacterias Gram Negativas productoras de BLEE. También se estableció la prevalencia de casos por cada comuna de la ciudad usando la información de la población total por comuna aportada por Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE) para el año 2005.

En cuanto a la población hospitalizada con infecciones por Gram negativos productores de BLEE, se analizaron las variables demográficas, clínicas y microbiológicas, para establecer la presencia de asociación significativamente estadística ($P < 0.05$) con el desenlace de muerte.

Todos los análisis fueron realizados usando SPSS software (versión 20). Para el análisis bivariado comparando las variables de estudio con el desenlace de muerte hospitalaria se realizó prueba exacta de Fisher y Prueba de Chi Cuadrado para las variables categóricas, o prueba de U de Mann Whitney para las variables continuas. Se consideró un valor de $P < 0.05$ como significancia estadística para la asociación. Después del análisis bivariado se hizo un análisis de regresión logística con las variables que mostraron P menor de 0.2.

8. ASPECTOS BIOÉTICOS

Se contó con la aprobación del Comité de Bioética de la Universidad Tecnológica de Pereira, así como del HUSJ y del LCLC, para llevar a cabo la investigación.

El proyecto fue aprobado por parte del Comité de Bioética de la Universidad Tecnológica de Pereira en la categoría de “investigación sin riesgo” (ver anexo), según el artículo 11 de la resolución No. 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, que establece las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Se respetaron los principios éticos de confidencialidad, autonomía, beneficencia y no maleficencia establecidos por la Declaración de Helsinki. El desarrollo de este trabajo no implicó intervención o modificación intencionada a las variables fisiológicas, psicológicas y sociales. Además, comprendió la recolección de información retrospectiva por medio de la consulta en la historia clínica del paciente con el aval del custodio de dicho documento y garantizando en todo momento la confidencialidad de los casos, sin poner en riesgo su identificación. Se consideró además que el estudio se ajustó a los principios éticos y científicos y por lo tanto no requirió consentimiento informado y escrito del paciente o su representante legal.

9. RESULTADOS.

9.1 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS DE LA POBLACIÓN

Después de aplicar los criterios de inclusión y exclusión en ambos centros del estudio, se consiguió una población total de 1246 sujetos, 743 del HUSJ y 503 del LCLC. El 57.22% eran mujeres (n=713) y el 42.77% eran hombres (n= 533). El rango de edad estaba entre 0 a 103 años, promedio de edad de 60.88 años, DS 23.50, Mediana de 67, Moda 74. En cuanto a la procedencia, 64.60% (n=805) vivían en Pereira, 13.88% (n=173) vivían en Dosquebradas, 4.09% (n=51) Santa Rosa de Cabal, 2.96% (n= 37) La Virginia, 2.32% (n= 29) Quinchía, 1.60% (n=20) Belén de Umbría, 1.20% (n= 15) Cartago, 1,12% (n=14) Apia, 1,04% (n= 13) Pueblo Rico, 0,88% (n= 11) Guática, Santuario y Mistrató 0,88% (n= 11) cada uno, Marsella 0,64% (n= 8), Balboa 0,56% (n= 7), La Celia 0,40% (n= 5) y 2 sujetos eran migrantes desde Venezuela. Los demás sujetos provenían del Valle del Cauca, Quindío, Caldas, Antioquia y Chocó.

La dirección de residencia estuvo disponible en el 96.39% (n=776/805) de los sujetos procedentes de Pereira, sin embargo, muchas direcciones no pudieron ser interpretadas porque fueron diligenciadas de forma incorrecta, ininteligible o no se correlacionaban con la información de la red vial, barrios y comunas de la ciudad. Siguiendo la metodología planteada, se obtuvo coordenadas de cada dirección en un 67.08% (n=540/805), la información sobre el barrio de origen en 70,31% (n=566/805); sobre la vereda de origen en 2,73% (n=22/805); sobre la comuna en 74,40% (n=599/805) y; sobre el corregimiento en 5,09% (n=41/805).

A continuación, se describen las características generales de la población de cada centro de estudio:

- En el periodo de estudio en el Hospital Universitario San Jorge (HUSJ) se identificaron 17663 cultivos positivos, de los cuales el 63,57% (11230) tuvo un aislamiento de bacilos Gram negativos y un 8,59% (965) fueron aislamientos con fenotipo productor de BLEE, incluyendo los pacientes con aislamientos originados en la comunidad y en los servicios de hospitalización. La prevalencia de aislamientos positivos para E-BLEE por cada 100 cultivos positivos para Bacilos Gram negativos (BGN) fue para el año 2012: 8.24; 2013: 6.58; 2014: 8.40; 2015: 9.00; 2016: 9.95 y; 2017: 9.38; con una prevalencia para todo el periodo 2012-2017 de 8.59 casos por cada 100 aislamientos positivos para BGN. Ver tabla 1.
 - Con base a los criterios de inclusión, exclusión y eliminando casos repetidos e historias incompletas, se obtuvo 743 sujetos. Rango de edad entre 0 a 98 años, media 58,64, DS de +/-24,331, mediana de 65,00, moda de 71 años. La distribución por género fue 332 mujeres

(44.68%), 411 hombres. El 58.81% (n=437/743) tuvo aislamiento por *Escherichia coli*, y el 39.70% (n=295/743) tuvo aislamientos con *Klebsiella pneumoniae*. El 51.27% (n=381/743) provenían de Pereira, de los cuales se obtuvo coordenadas de la dirección de residencia de 62.46% (n=238/381) de los sujetos para la creación de mapas usando el software KOSMO y QGIS.

- Del grupo de pacientes en los que se obtuvo información sobre la dirección para georeferenciación (n=238) la distribución por género fue de 40.75% (n=97/238) mujeres y 59.24% (n=141/238) hombres. Se determinó que el 36,97% (N=88/238) fueron infecciones hospitalarias, 29,83% (N=71/238) fueron infecciones comunitarias, el 33.19% (N=79/238) eran colonizaciones y el 62,60% (n=149/238) tenía factores de riesgo para infección asociada al cuidado de la salud. De las colonizaciones documentadas se estableció con base a la revisión de la historia clínica que el 68,35% (n=54/79) eran colonizaciones de origen en la comunidad.

Tabla 1. Prevalencia de aislamientos con E-BLEE HUSJ

	2012	2013	2014	2015	2016	2017	Total
Número Total de Cultivos tomados	10922	12765	15661	16887	16544	13987	86766
Número Total de Cultivos Positivos	2784	3473	3291	3161	2755	2199	17663
Número Total de Cultivos Positivos BGN	1528	1868	2214	2187	1888	1545	11230
Número Total de Cultivos BLEE	126	123	186	197	188	145	965
Prevalencia de aislamientos con E-BLEE por cada 100 cultivos positivos para BGN	8,2460	6,5845	8,4010	9,0077	9,9576	9,3851	8,5930

Bacilos Gram negativos, BGN; Enterobacteria productora de Beta Lactamasa de Espectro extendido, E-BLEE

- De la base de datos del Laboratorio Clínico López Correa (LCLC) obtuvimos para el periodo 2012 al 2017 un número total de 503 sujetos con aislamientos con E-BLEE, 75,74% (n=381) mujeres, 24,25%(n=122) hombres. El rango de edad estuvo entre 0 a 103 años, el promedio de edad fue 64.18 años, DS +/- 21.84, mediana de 68 y moda de 87 años. El 81.70% (n=411/503) tuvo aislamiento por *Escherichia coli*, y el 15.90% (n=80/503) tuvo aislamientos con *Klebsiella pneumoniae*.
 - En total 424 (84,29%) de los sujetos provenían de Pereira, de los cuales se obtuvo coordenadas de la dirección de residencia de 60,03% (n=302/503) de los pacientes, candidatos para georeferenciación en el mapa usando el software KOSMO y QGIS
 - Se determinó que el 96,02% de los pacientes en los que se obtuvo información de coordenadas de la dirección de residencia (N=290/302) fueron aislamientos de la comunidad, 1,65% (n=5/302) fueron muestras remitidas al LCLC desde otros hospitales de Pereira, y en 2,31%(n=7/302) no se pudo establecer si el aislamiento fue comunitario o en hospitalización. Con esta información se estableció

un total de 415 aislamientos originados en la comunidad (290 E-BLEE del LCLC más 125 del HUSJ) para georeferenciación (ver tabla 2).

9.2 ESTABLECIMIENTO DE LOS GRUPOS PARA GEOREFERENCIACIÓN.

Para establecer si el aislamiento microbiológico de enterobacterias productoras de BLEE (E-BLEE) fue adquirido por el sujeto de estudio en la comunidad o en el entorno de la hospitalización, se revisó la historia clínica de todos los pacientes (n=743) y se clasificó cada aislamiento de acuerdo con la metodología planteada, de la siguiente manera (ver tabla 2 y Anexo):

- **Aislamientos adquiridos en la comunidad (AC):** aislamiento microbiológico de una muestra tomada en las primeras 48 horas de haber ingresado a la institución, con signos clínicos de infección (infección adquirida en la comunidad) o sin signos clínicos de infección (colonización adquirida en la comunidad). La población total con estas características y coordinadas para georeferenciación fue de 125 sujetos, 43,2% (n=54/125) tuvo colonizaciones originadas en la comunidad y 56,8% (n=71/125) tuvo infecciones adquiridas en la comunidad. El 59% (n=74/125) tuvo aislamiento por *Escherichia coli*, y el 40% (n=50/125) tuvo aislamientos con *Klebsiella pneumoniae*.
Este grupo se considera representativo **los ingresos a hospitalización**, correspondientes con **aislamientos por E-BLEE originados de la comunidad**. Un total de 102 sujetos de este grupo egresaron vivos de hospitalización, correspondiente al 81.6% (n=102/125).
- Aislamientos adquiridos en la hospitalización: definido como cualquier aislamiento microbiológico de interés obtenido después de 48 horas de haber ingresado a la institución, con signos clínicos de infección (infección adquirida en el hospital) o sin signos clínicos de infección (colonización adquirida en el hospital). La población total con estas características y coordinadas para georeferenciación fue de 113 sujetos, 22,12% (n=25/113) tuvo colonizaciones adquiridas en el hospital y 77,87% (n=88/113) tuvo infecciones adquiridas en el hospital. Se estableció la distribución geográfica de aquellos que egresaron vivos, es decir, el 68.14% (n=77/113).
- Egresos de hospitalización (EH). Sumatoria de los sujetos que egresaron vivos del grupo de aislamientos adquiridos en la hospitalización (n=77/113) más los egresos vivos del grupo de aislamientos adquiridos en la comunidad (n=102/125), constituyendo una población de 179 sujetos.

Tabla 2. Distribución por origen de aislamiento, ingresos y egresos de Hospitalización para Georeferenciación, HUSJ y LCLC

	Aislamiento originado en la comunidad HUSJ (n=125) y LCLC (n=290)	Aislamiento originado en el HUSJ (n=113)	Egresos vivos HUSJ (n=179)
Infección comunitaria HUSJ	71	NA	102
Colonización comunitaria HUSJ	54	NA	
Aislamientos comunitarios LCLC	290	NA	NA
Infección hospitalaria HUSJ	NA	88	77
Colonización hospitalaria HUSJ	NA	25	
Total	415	113	179

Hospital Universitario San Jorge, HUSJ. Laboratorio Clínico López Correa, LCLC. No aplica, NA.

9.3 GEOREFERENCIACIÓN DE LOS PACIENTES CON AISLAMIENTO POSITIVO PARA E-BLEE

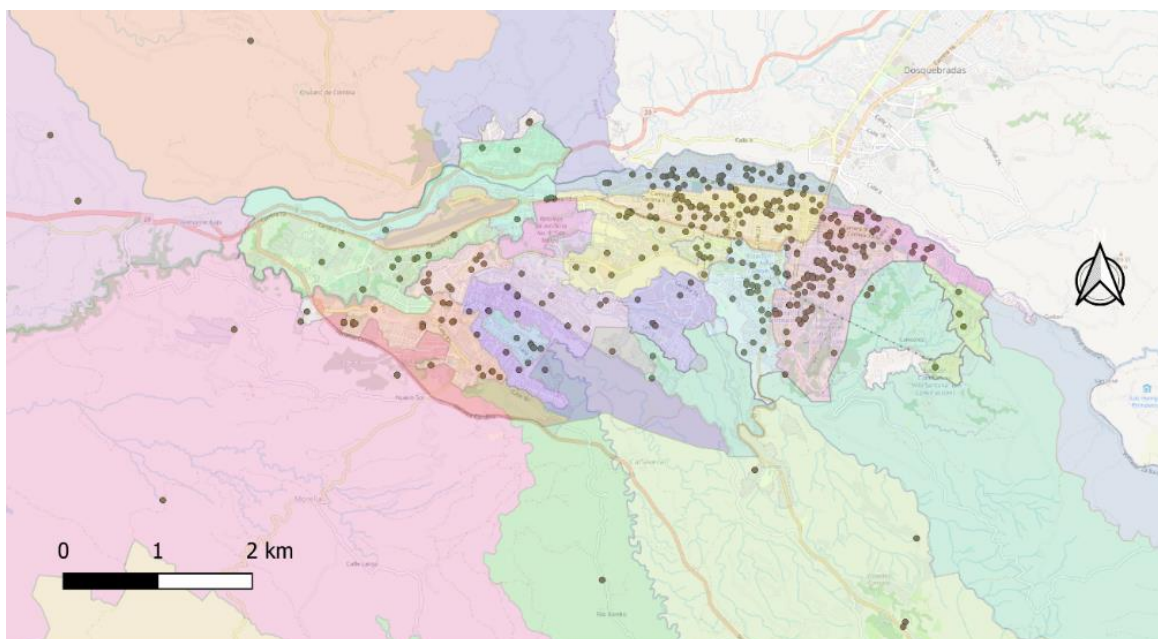
Siguiendo la metodología propuesta se crearon mapas, usando el Software KOSMO GIS 3.0 y el software QGIS 3.4.11, que reflejan la ubicación geográfica de los aislamientos para E-BLEE originados en la comunidad (Figura 1 y 3) y los egresos de hospitalización de sujetos que tuvieron aislamientos para E-BLEE en el HUSJ (Figura 2 y 4). En todos los mapas se observa por traslucidez el mapa de Pereira tomado de *OpenStreetMap*, mostrando las vías principales de la ciudad y de forma parcial al municipio de Dosquebradas. Se muestra también la división política administrativa por comunas dentro del área urbana de la ciudad y corregimientos en el área rural. Los puntos de color naranja o gris en los mapas representan la dirección de residencia de cada sujeto con un aislamiento por E-BLEE.

En la Figura 1 se observa una visión global de Pereira incluyendo la zona rural con varios de sus corregimientos parcialmente visualizados. Se observa una mayor concentración de aislamientos comunitarios por E-BLEE en la zona oriente de la ciudad, afectando las comunas Centro y Universidad principalmente. En el mapa de calor (*heatmap*) de la figura 3 se hace énfasis en el área urbana, observando varias zonas de concentración, empezando en la zona occidental de la comuna San Joaquín, en frontera con el Corregimiento de Morelia, en la proximidad de la vía conocida como *Variante Condina*. Siguiendo en sentido de occidente hacia oriente: se observa una tenue concentración de casos en la zona oriente de la misma Comuna San Joaquín y de la Comuna Perla del Otún las cuales están en proximidad con la Quebrada el Oso; no parece haber otras zonas de concentración de casos de forma llamativa en Comunas como Olímpica, Cuba, Ferrocarril, Del Café, Consotá, Perla Del Otún y El Oso.

En la región centro-oriental de la ciudad se observan varias zonas de concentración de casos de aislamientos por E-BLEE: empezando con la Comuna El Jardín en su zona norte en frontera con la Comuna Centro; la mayor concentración de casos se observa en la Comuna Centro junto con la comuna Universidad como ya se había mencionado; a lo largo de la Comuna Río Otún, al norte de la comuna centro, se distribuyen varias zonas de concentración de casos, que se continúa con pequeñas áreas de concentración en la Comuna Oriente, ambas comunas en colindan con el Río Otún. Al Sur de la comuna centro, específicamente en la comuna San Nicolás, El Poblado y El Rocío, no hay zonas sugestivas de concentración de aislamientos por E-BLEE. Entre la Comuna Universidad y la Comuna Centro encontramos una zona tenue de concentración de casos en la Comuna Boston; situación que se observa también en la Comuna Villavicencio y Comuna Oriente (ya descrito), ambas al norte de la Comuna Universidad. Terminando en el extremo oriente de la ciudad, no encontramos zonas llamativas de concentración de casos en la Comuna Villa Santana.

La Figura 2 representa la localización geográfica de los sujetos que tuvieron un aislamiento por E-BLEE identificado en el HUSJ y que regresaron de la hospitalización a la comunidad y a sus familias, favoreciendo la exposición de sus allegados y a la colonización de estos por contacto. Se observa una mayor concentración de casos en los extremos occidental y en el centro-oriental de la zona urbana de la ciudad. En el mapa de calor de la figura 4 se hace énfasis en el área urbana de Pereira, observando varias zonas de concentración, empezando en la zona nororiental de la Comuna San Joaquín en frontera con las Comunas Cuba y El Oso; en el Corregimiento de Morelia en la proximidad de la vía conocida como *Variante Condina* en frontera con la Comuna San Joaquín y; en la zona oriente de la Comuna Perla del Otún. En el Sur de la ciudad, se observan unas zonas llamativas en las Comunas El Poblado, Boston y Villa Santana. También hay zonas tenues llamativas en las fronteras entre las comunas El Oso con la Comuna Consotá y la Comuna Boston con la Comuna Universidad. La mayor concentración de casos se observa en las comunas del Nororiental de la ciudad correspondiente a la Comuna Centro, Villavicencio, Río Otún y la zona occidental de la Comuna Oriente.

Figura 1. Aislamientos para E-BLEE originados en la comunidad



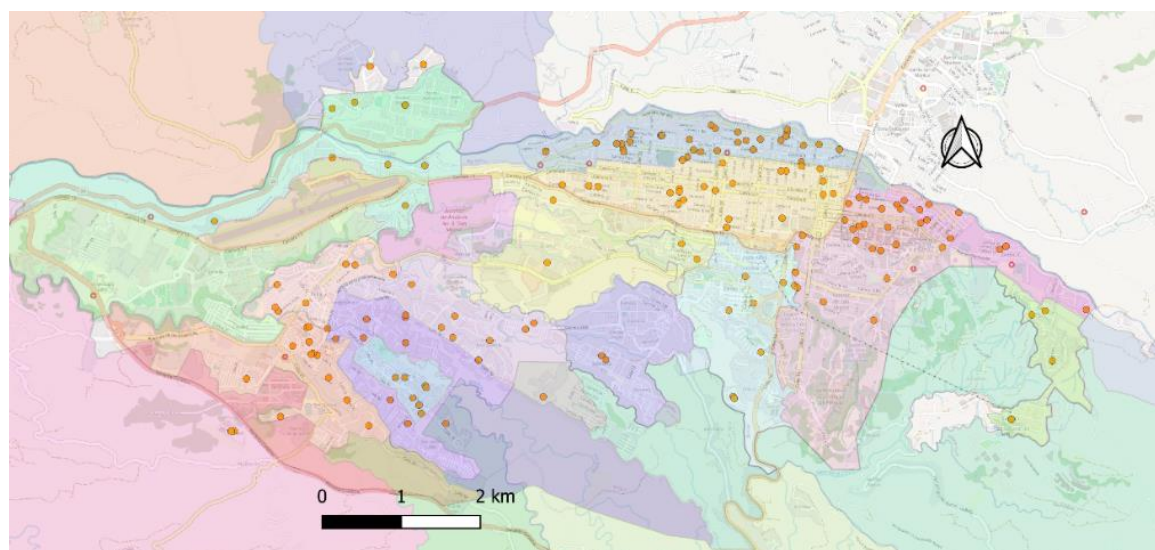
Comunas

- Comuna Boston
- Comuna Centro
- Comuna Consota
- Comuna Cuba
- Comuna Del Cafe
- Comuna El Jardin
- Comuna El Oso
- Comuna El Poblado
- Comuna El Rocio
- Comuna Ferrocarril
- Comuna Olimpica
- Comuna Oriente
- Comuna Perla del Otun
- Comuna Rio Otun
- Comuna San Joaquin
- Comuna San Nicolas
- Comuna Universidad
- Comuna Villa Santana
- Comuna Villavicencio
- Sector Aeropuerto
- Sector Batallon
- Aislamientos comunitarios

Corregimientos

- Altagracia
- Arabia
- Caimalito
- Cerritos
- Combia Alta
- Combia Baja
- La Bella
- La Estrella-La Palmilla
- La Florida
- Morelia
- Puerto Caldas
- Tribunas Corcega

Figura 2. Egresos de Hospitalización de sujetos que tuvieron aislamientos para E-BLEE



Comunas

- Comuna Boston
- Comuna Centro
- Comuna Consota
- Comuna Cuba
- Comuna Del Cafe
- Comuna El Jardin
- Comuna El Oso
- Comuna El Poblado
- Comuna El Rocio
- Comuna Ferrocarril
- Comuna Olimpica
- Comuna Oriente
- Comuna Perla del Otun
- Comuna Rio Otun
- Comuna San Joaquin
- Comuna San Nicolas
- Comuna Universidad
- Comuna Villa Santana
- Comuna Villavencio
- Sector Aeropuerto
- Sector Batallon
- Aislamientos comunitarios

Corregimientos

- Altagracia
- Arabia
- Caimalito
- Cerritos
- Combia Alta
- Combia Baja
- La Bella
- La Estrella-La Palmilla
- La Florida
- Morelia
- Puerto Caldas
- Tribunas Corcega

Figura 3. Aislamientos para E-BLEE originados en la comunidad, Heatmap

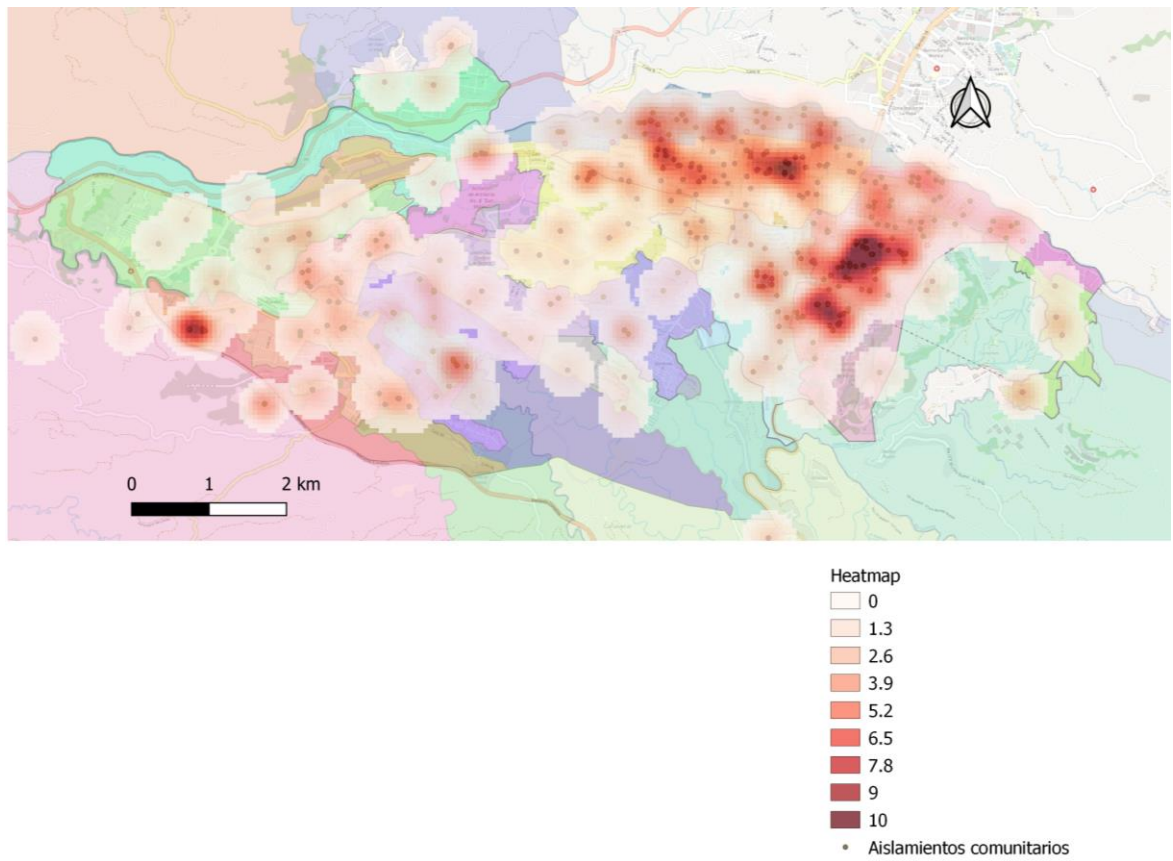
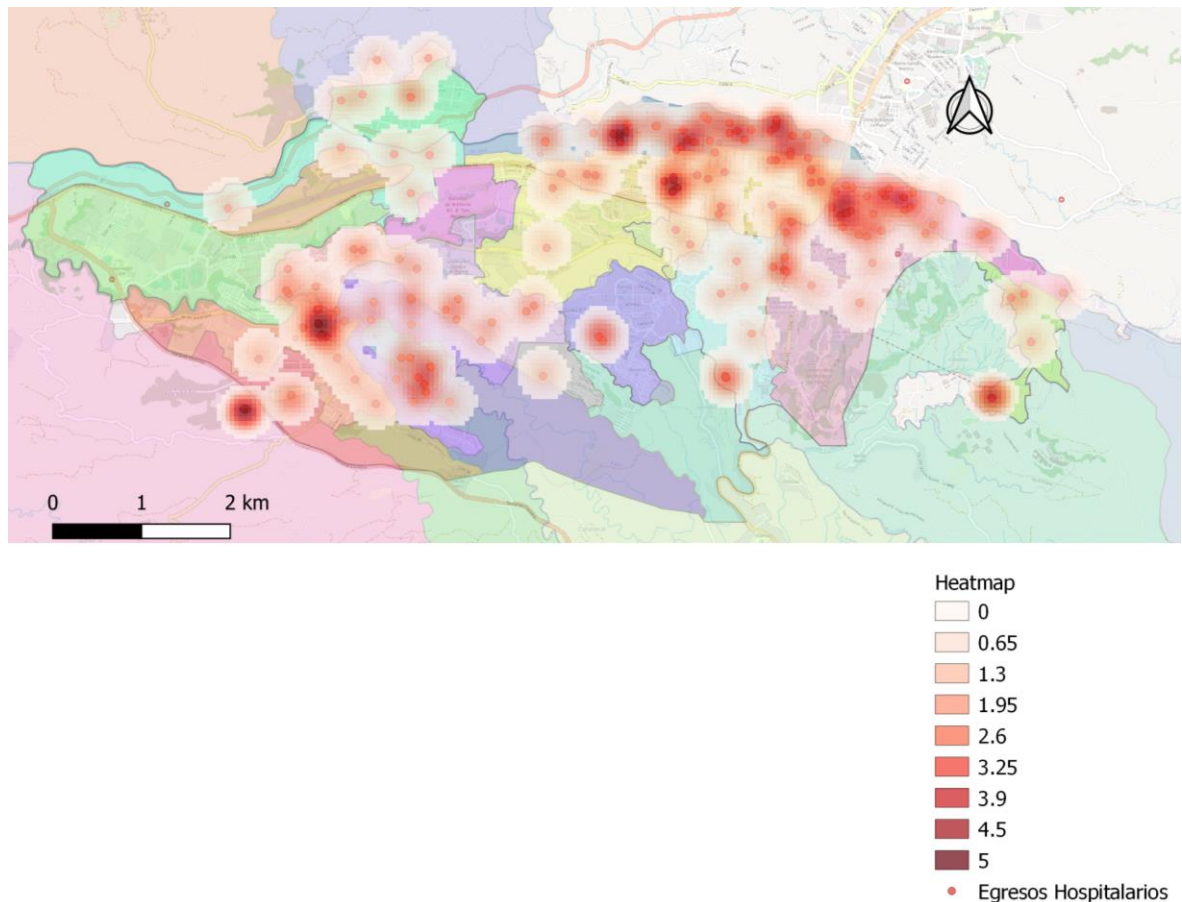


Figura 4. Egresos de Hospitalización de sujetos que tuvieron aislamientos para E-BLEE, Heatmap.



9.4 COMPORTAMIENTO DE LOS AISLAMIENTOS POSITIVOS PARA E-BLEE POR COMUNAS.

Se determinó la prevalencia de aislamientos comunitarios por E-BLEE por cada comuna. Se obtuvo la información del DANE para el año 2005 sobre la población total por cada comuna y se calculó la prevalencia de casos para la población por comuna durante el periodo de estudio. De los 125 aislamientos comunitarios del HUSJ que se llevaron a georeferenciación, el 93.6% ($n=117/125$) provenían de las distintas comunas de la ciudad. Con esta base, se obtuvo que las comunas con mayor prevalencia de aislamientos por E-BLEE basados únicamente en la población del HUSJ fueron en orden de mayor a menor: **1) Villavicencio, 2) Centro, 3) Oriente, 4) Río Otún, 5) San Nicolás, 6) Cuba, 7) El Oso, 8) Boston, 9) Consotá, 10) Villa Santana, 11) Universidad, 12) Perla Del Otún, 13) San Joaquín, 14)**

Ferrocarril, 15) El Poblado, 16) Del Café y, 17) El Jardín. Las comunas El Rocío y Olímpica tuvieron una prevalencia de cero. Ver Tabla 3.

De los 179 sujetos que se llevaron a georeferenciación como egresos de hospitalización, el 94.41% (n=169/179) vivían en las distintas comunas de la ciudad. Al examinar la prevalencia de egresos de hospitalización para cada comuna, con el ánimo de conocer el impacto de los egresos de hospitalización para cada comuna, encontramos que las comunas con mayor prevalencia de egresos fueron: **1) Villavicencio, 2) Río Otún, 3) Centro, 4) Oriente**, 5) Ferrocarril, 6) Universidad, 7) San Joaquín, **8) El Oso**, 9) Perla Del Otún, 10) Villa Santana, 11) Boston, 12) Consotá, 13) Cuba, 14) San Nicolás, 15) Del Café El Jardín y, 16) El Poblado. Nuevamente, las comunas El Rocío y Olímpica tuvieron una prevalencia de cero egresos de hospitalización para estas localidades. Ver Tabla 3.

El 94,93% (n=394/415) de los aislamientos comunitarios de los dos centros provenían de las distintas comunas de la ciudad. Usando esta población para el cálculo de la prevalencia por comuna, encontramos que las comunas con mayor prevalencia de aislamientos fueron en orden de mayor a menor: **1) Universidad, 2) Centro, 3) El Rocío, 4) El Jardín, 5) Boston, 6) Villavicencio, 7) Río Otún, 8) Oriente**, 9) San Joaquín, 10) Olímpica, 11) San Nicolás, 12) Cuba, 13) Perla Del Otún, 14) Ferrocarril, 15) El Oso, 16) Villa Santana, 17) Consotá, 18) El Poblado y, 19) Del Café. Ver Tabla 3.

Tabla 3. Prevalencia de aislamientos comunitarios para Georeferenciación y egresos de hospitalización

COMUNA	Población por Comuna DANE 2005	AC del HUSJ n=117	Prevalencia de AC HUSJ, por 10.000 hab.	EH para cada comuna. n=169	Prevalencia de EH por 10.000 habitantes 2012-2017	Todos los AC HUSJ Y LCLC n=394	Prevalencia los AC HUSJ Y LCLC, por 10.000 hab.
Boston	23925	8	3,3437	10	4,1797	31	12,9571
Centro	32663	16	4,8985	23	7,0416	77	23,5740
Consotá	21775	7	3,2146	9	4,1331	8	3,6739
Cuba	18604	7	3,7626	7	3,7626	11	5,9127
Del Café	25203	4	1,5871	5	1,9838	5	1,9838
El Jardín	10652	1	0,9387	2	1,8775	18	16,8982
El Oso	23669	8	3,3799	11	4,6474	12	5,0699
El Poblado	17742	3	1,6909	3	1,6909	6	3,3818
El Rocío	1055	0	0	0	0	2	18,9573
Ferrocarril	10456	2	1,9127	5	4,7819	6	5,7383
Olímpica	14146	0	0	0	0	12	8,4829
Oriente	16437	8	4,8670	11	6,6922	15	9,1257
Perla Del Otún	13816	4	2,8951	6	4,3427	8	5,7903
Río Otún	38699	18	4,6512	32	8,2689	42	10,8529
San Joaquín	29984	7	2,3345	14	4,6691	27	9,0048

San Nicolás	8635	4	4,6323	2	2,3161	7	8,10654
Universidad	16919	5	2,9552	8	4,7284	84	49,6483
Villa Santana	16569	5	3,0176	7	4,2247	7	4,2247
Villavicencio	12991	10	7,6976	14	10,7766	16	12,3162
Total comunas		117		169		394	

*Aislamientos comunitarios para geo-referenciación, AC. Egresos de hospitalización para geo-referenciación, EH. Hospital Universitario San Jorge, HUSJ. Laboratorio Clínico López Correa, LCLC. Habitantes, Hab.

9.5 COMPORTAMIENTO DE LOS AISLAMIENTOS POSITIVOS PARA E-BLEE POR CADA AÑO DE ESTUDIO (2012 A 2017)

En la tabla 4 se observa la distribución de frecuencias de pacientes para cada centro (HUSJ y LCLC) por cada año de estudio.

Para el HUSJ se observa una mayor proporción de casos en los años 2014, 2015 y 2016, observándose un incremento en el porcentaje de casos desde el 2012 hasta el 2014 y luego un declive desde el 2016 al 2017. En el LCLC la mayoría de los casos se observaron en los años 2016 y 2017 luego de un comportamiento fluctuante en los años previos (2012 a 2015). La población total que incluye los casos del HUSJ y del LCLC presenta una distribución porcentual fluctuante de los casos los primeros 4 años, que luego tiende a incrementar, presentando el mayor número de casos el 2016 y 2017. Ver Gráfica 1.

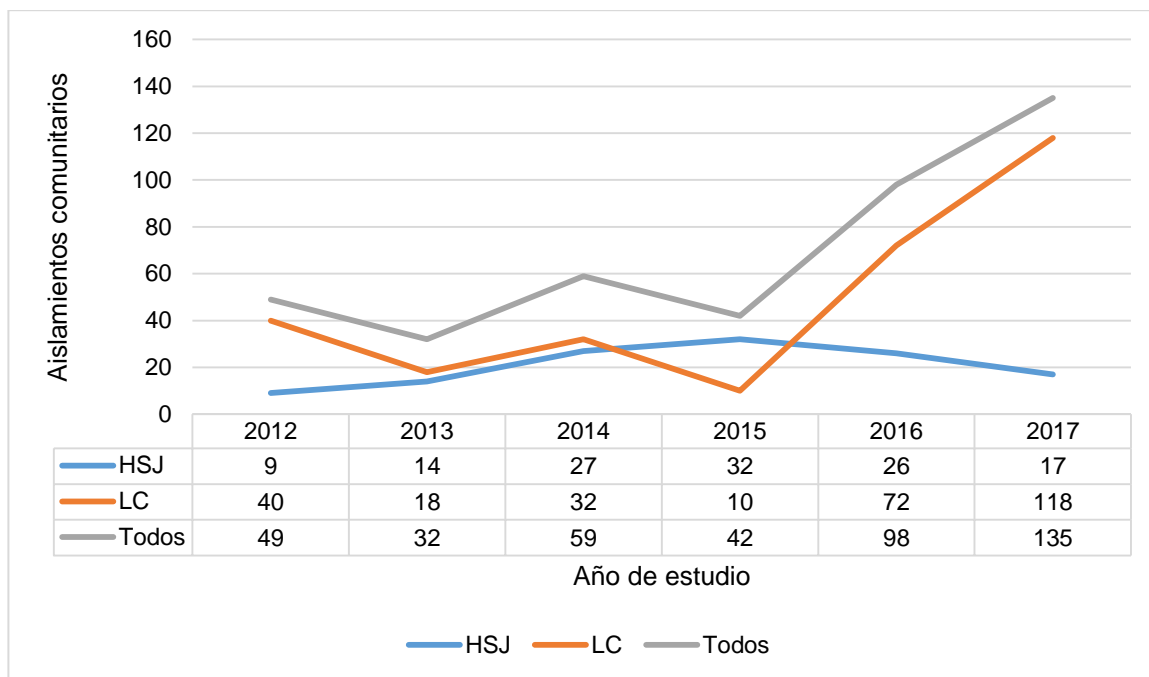
Tabla 4. Distribución de pacientes por año de los Aislamientos comunitarios y egresos de hospitalización para georeferenciación.

Año	HUSJ AC n (%)	LCLC AC n (%)	HUSJ y LCLC AC n (%)	EH n (%)
2012	9 (7,2)	40 (13,79)	49 (11,80)	15 (8,37)
2013	14 (11,2)	18 (6,20)	32 (7,71)	20 (11,17)
2014	27 (21,6)	32 (11,03)	59 (14,21)	42 (23,46)
2015	32 (25,6)	10 (3,44)	42 (10,12)	45 (25,13)
2016	26 (20,8)	72 (24,82)	98 (23,61)	33 (18,43)
2017	17 (13,6)	118 (40,68)	135 (32,53)	24 (13,40)
Total	125	290	415	179

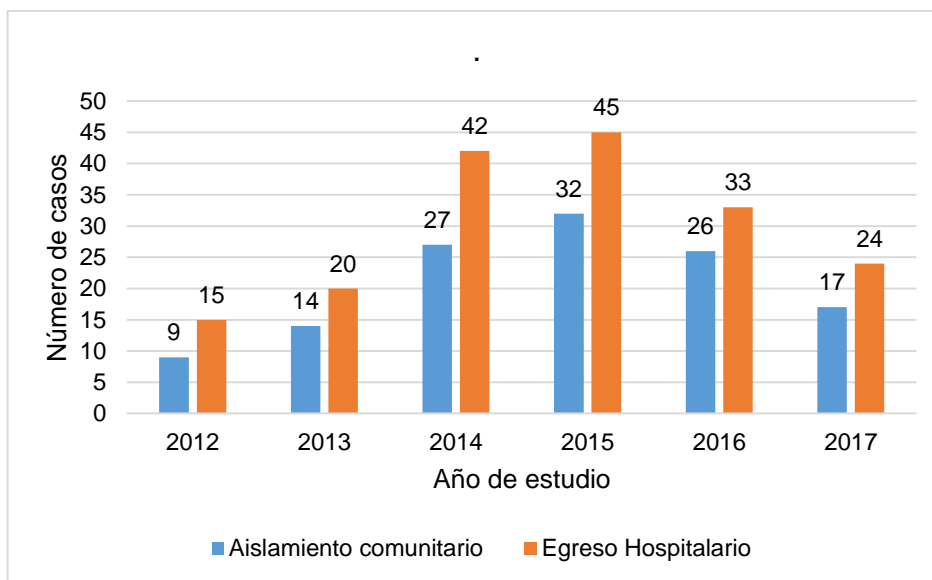
*Aislamientos comunitarios para geo-referenciación, AC. Egresos de hospitalización para geo-referenciación, EH. Hospital Universitario San Jorge, HUSJ. Laboratorio Clínico López Correa, LCLC.

En cuanto a los egresos de hospitalización del HUSJ, se observa un incremento desde el 2012 hasta el 2014, se mantiene estable durante el 2014 y 2015 y luego empieza a disminuir en el 2016 y 2017. En la gráfica 2 se comparó la frecuencia de casos correspondientes con aislamientos comunitarios del HUSJ con los egresos de hospitalización. Siendo siempre mayor el número de casos de egresos de hospitalización. En la evolución a lo largo del periodo de estudio, encontramos una aparente tendencia hacia el aumento de los casos, al parecer influenciado principalmente por los pacientes que aportó el LCLC, no así en el HUSJ donde el número de casos por cada año de estudio parece relativamente estable. Ver Gráfica 1.

Gráfica 1. Aislamientos comunitarios por año de estudio



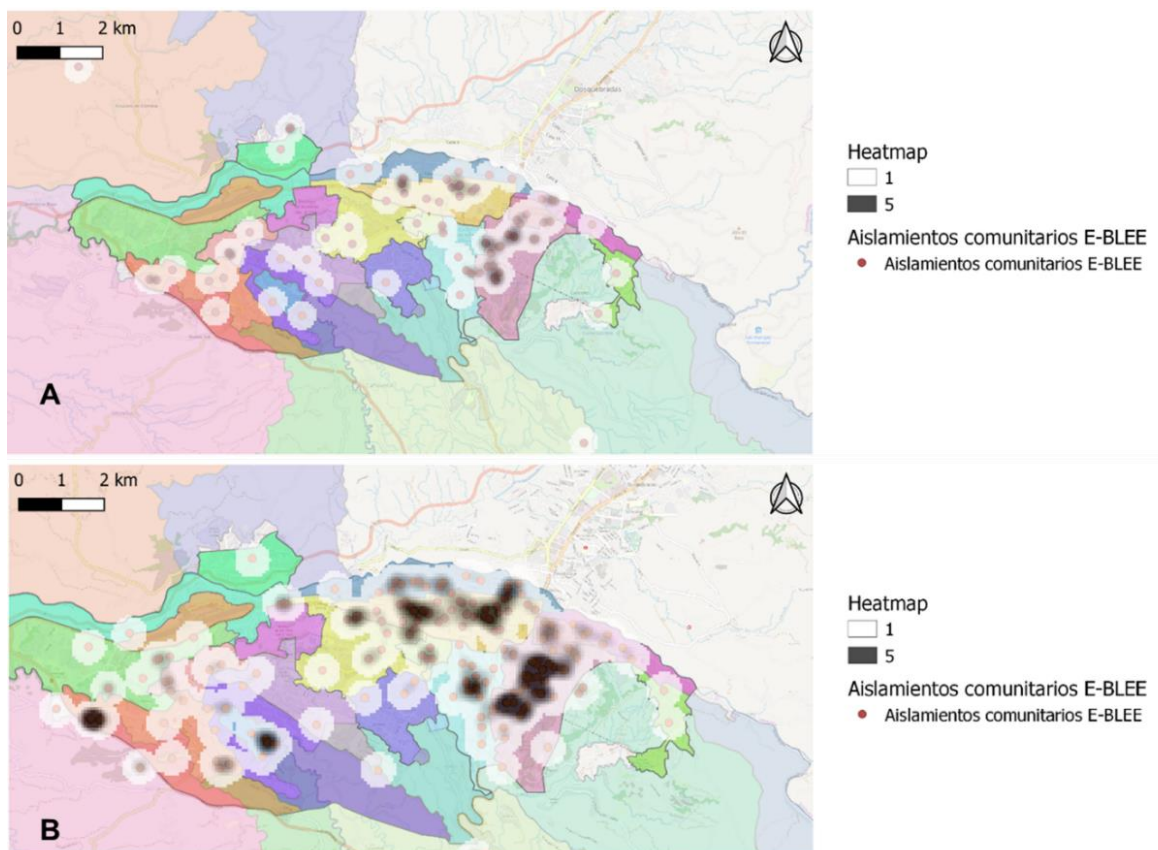
Gráfica 2. Distribución de aislamientos por año de estudio según origen comunitario y egresos de hospitalización, HUSJ



Adicionalmente comparamos los patrones de distribución geográfica en el periodo inicial (2012-2013) y en el periodo final (2016-2017) para descartar cambios en los patrones de distribución de casos que estuvieran relacionados con el paso del tiempo (ver Figura 5) y se hizo la comparación de la distribución geográfica en el mapa de Pereira de los Aislamientos comunitarios y los egresos de hospitalización para el HUSJ (ver figura 6).

En la figura 5 se observa un patrón de distribución similar en el mapa de calor en escala de grises para ambos periodos de estudio (2012 y 2013 versus 2016 y 2017), siendo lo más notable el aumento en la densidad de casos en el periodo final probablemente influenciado por la población que aportó el LCLC.

Figura 5. Aislamientos comunitarios: A. periodo inicial (2012-2013), B. Periodo Final (2016-2017)



Al revisar la comparación entre los patrones de distribución de los Aislamientos comunitarios y los egresos de hospitalización para el HUSJ (figura 6), se observa

que las áreas geográficas a las cuales correspondía la residencia de los egresos de hospitalización se encontraban en su mayoría en las comunas del Nororiente de la ciudad donde se encuentra la Comuna Centro, Villavicencio, Río Otún y la zona occidental de la Comuna Oriente. Es notable, que las comunas a las cuales egresó esta población coinciden con las áreas geográficas de las cuales provienen los sujetos con aislamientos comunitarios. Esta observación se pudo establecer además cuando se comparó las prevalencias de aislamientos comunitarios y de egresos de hospitalización para cada comuna, únicamente considerando la población del HUSJ. Recapitulando, las comunas que coinciden en cuanto a mayor prevalencia de eventos son: Villavicencio, Centro, Oriente, Río Otún, El Oso, Villa Santana. La coincidencia de estos patrones puede sugerir la interacción entre los centros de atención de salud y la comunidad.

Cuando se revisa solamente los patrones de distribución de eventos del HUSJ, parece excluirse un área geográfica grande de la Comuna Universidad. No ocurre así con la distribución geográfica del LCLC donde hay, además de una mayor densidad de eventos, mayor agrupación de casos en la comuna Universidad, Boston y el Jardín. (Ver Figura 7)

Figura 6. Comparación de los Aislamientos comunitarios (A) y los egresos de hospitalización (B) para el HUSJ según la distribución por Mapa de Calor (heatmap).

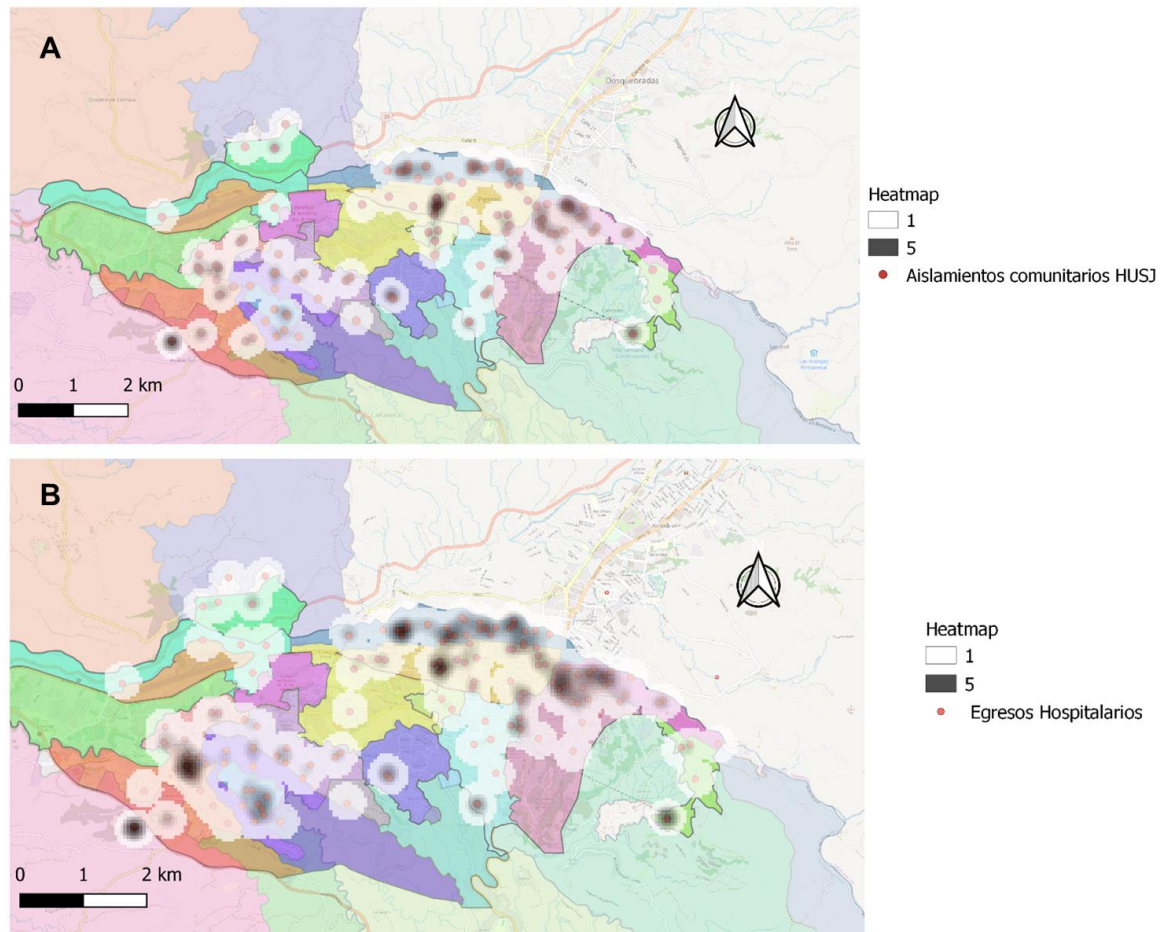
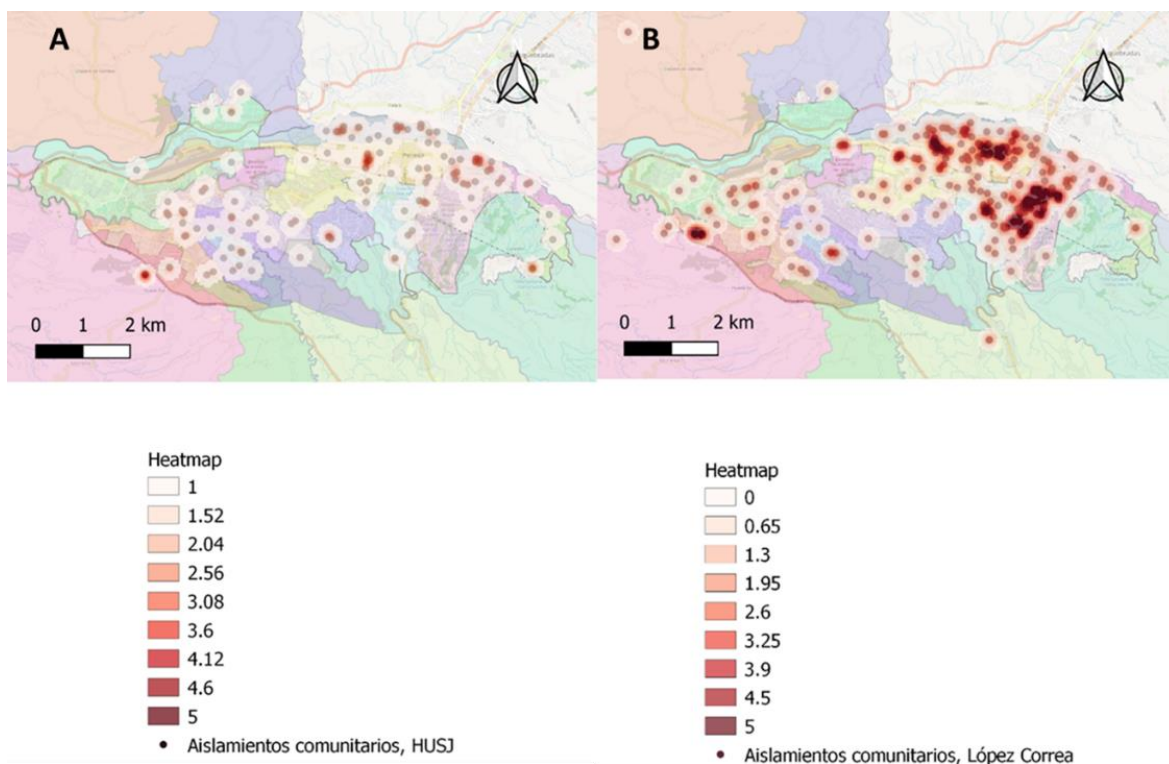


Figura 7. Comparación de los Aislamientos comunitarios por centro: A. HUSJ (izquierda). B. LCLC (derecha) (heatmap).



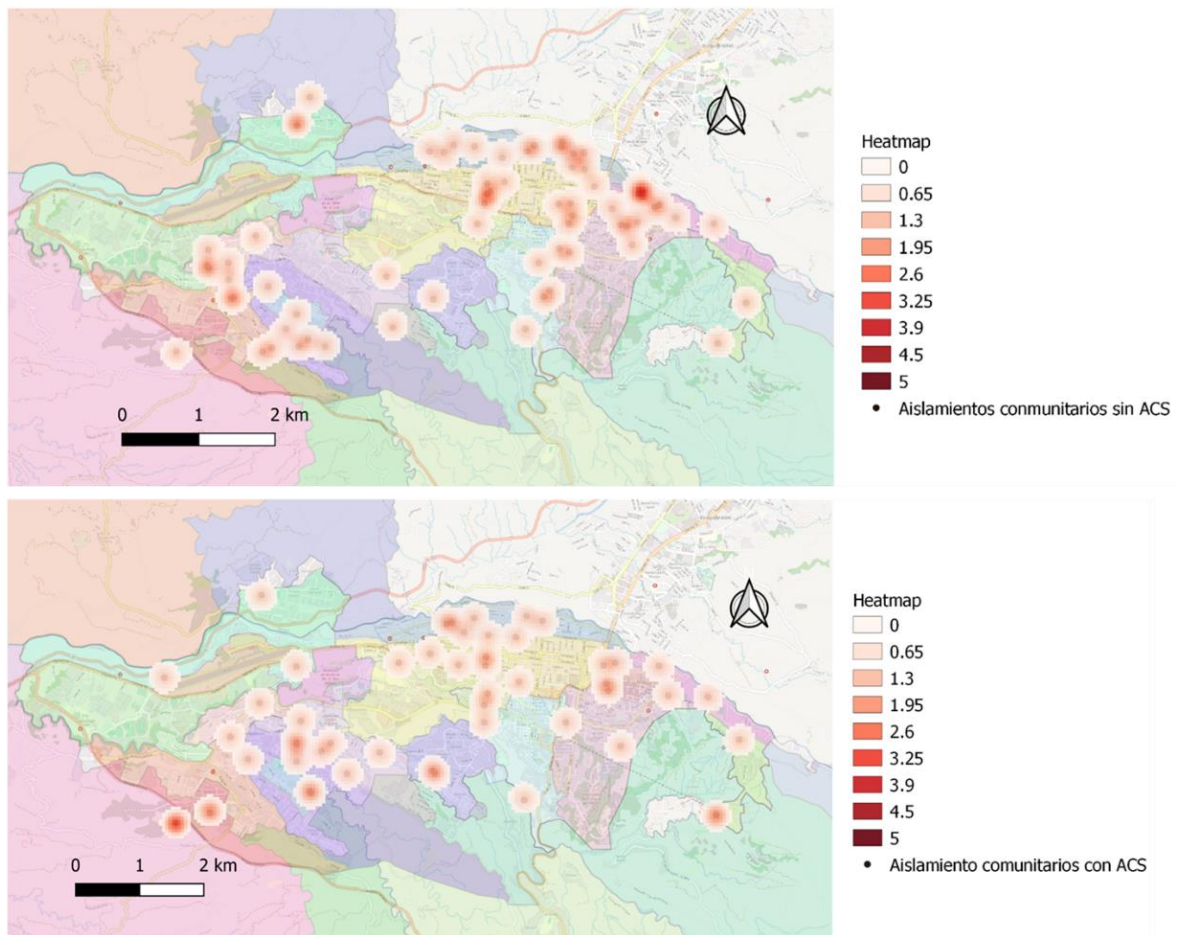
En el Anexo 4 y 5 se resume la *Distribución de aislamientos por año de estudio y comuna para ambos centros (HUSJ y LCLC)* y la distribución de aislamientos por año de estudio y comuna según origen comunitario y egresos de hospitalización del HUSJ.

9.6 COMPARACIÓN DE LOS AISLAMIENTOS ADQUIRIDOS EN LA COMUNIDAD CON LOS ASOCIADOS AL CUIDADO DE LA SALUD, HUSJ.

Para esta comparación se tomó la población del HUSJ con aislamiento comunitario (AC) y se clasificó según la presencia de factores de riesgo para infección asociada al cuidado de la salud (ACS), según criterios previamente establecidos de acuerdo con la metodología propuesta. El 44% (n=55/125) tuvo un AC con presencia de factores de riesgo para infección ACS, el 56% restante de los AC no tenía presencia de factores de riesgo para infección ACS. En la figura 8 se muestra la distribución de eventos de aislamiento comunitario diferenciada según la presencia o no de factores de riesgo para infección ACS. Al comparar los patrones de distribución de

acuerdo con los mapas de calor, no parece existir una diferencia en cuanto a los patrones de distribución de cada grupo de pacientes.

Figura 8. Patrones de distribución de aislamientos comunitarios asociados al cuidado de la salud (mapa inferior) y sin asociación al cuidado de la salud (mapa superior)



9.7 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD HOSPITALARIA

De los 743 pacientes del HUSJ, 178 murieron en la hospitalización y de éstos, el 53,93% (n=96/178) murieron por consecuencia de la infección. Todos los análisis se realizaron con el SPSS software (versión 20). En el análisis bivariado se buscó asociación con significancia estadística dada por un valor de $P < 0.05$ para el

desenlace de muerte por presencia de aislamiento con E-BLEE. Se encontró asociación con las siguientes variables (tabla 5): paciente en UCI (P =0.000), en Urgencias (P =0.003), aislamiento de E-BLEE en orina (P =0.000), Aislamiento de E-BLEE No Urinario (P =0.000), Aislamiento de E-BLEE en Sangre (P =0.000), Aislamiento en esputo (Neumonía, P =0.005), falla ventilatoria (P =0.000), presencia de choque ((P =0.000), paciente crítico con requerimiento de ingreso a UCI (P =0.000), Enfermedad arterial periférica (P =0.009), ERC IV (P =0.019), ERC TFG <30 (P=0.005), presencia de catéter vascular central (P=0.000), terapia inmunosupresora (P=0.046), procedimiento urológico (P=0.015), tener una colonización por E-BLEE y una infección hospitalaria por E-BLEE (P=0.000 para cada una). Aquellas variables con valor de P < 0.2 fueron seleccionadas para análisis de regresión logística para dilucidar predictores independientes para el desenlace de muerte por infección en sujetos con aislamientos con E-BLEE. El modelo de regresión logística mostró que las variables asociadas a la muerte por sepsis por E-BLEE son: Edad >50 años con un OR de 2,05 (P 0.016, IC95% 1,14 - 3,68), hipotensión con requerimiento de soporte Vasopresor con un OR 7,7 (P 0.000, IC95% 4,62-12,91), infección adquirida en la comunidad con un OR 2,3 (P 0.002, IC95% 1.35 – 3.89), sepsis de origen respiratorio OR 10,0 (P 0.000, IC95% 3.04-35.66) y bacteriemia con un OR 5.92 (P 0.000, IC95% 3.45- 10.16). En la tabla 5 se resumen las características de la población de estudio del HUSJ. En el Anexo 6 y 7 se resumen las características de la población en comparación con otros estudios de la literatura médica.

Tabla 5. Características de la población atendida en el HUSJ 2012-2017 y factores asociados a Muerte por sepsis.

Características clínicas	Total n=743 (%)	Valor de P*
Edad promedio, DS	58,64, DS de +/-24,331	
>50 años	528 (71,06)	0,102
Mujer	332 (44,68)	0,195
Hombre	411 (55,31)	0,195
Muerte por todas las causas	178 (23,95)	
Muerte por sepsis	96 (12,92)	
Servicio donde se tomó la muestra.		
Salas de Cirugía	124 (16,68)	0,29
Medicina interna	112 (15,07)	0,872
UCI	89 (11,97)	0,000
Urgencias	328 (44,14)	0,003
Hemato-oncología	17 (2,28)	0,259
Pediatría	19 (2,55)	0,726
Otros	55 (7,40)	0,379
Aspectos microbiológicos		
E.coli	437 (58,81)	0,097
K.pneumoniae	295 (39,70)	0,188
K. ozaenae	2 (0,26)	0,242
Klebsiella oxytoca	5 (0,67)	0,500
Pseudomonas aeruginosa	1(0,13)	0,129
Morganella morganii	1(0,13)	1,000

<i>Proteus mirabilis</i>	1(0,13)	1.000
I/R Piperacilina Tazobactam	105 (14,13)	0.284
MIC Piperacilina Tazobactam >4	219 (29,47)	0.070
Resistencia adicional a 2-3 familias de antibióticos	327 (44,01)	0.700
Orina	430 (57,87)	0.000
Aislamiento No urinario	313 (42,12)	0.000
Sangre	129 (17,36)	0.000
Líquido peritoneal	39(5,24)	0,637
Absceso intra-abdominal	33(4,44)	1.000
Tejidos blandos	32(4,30)	0,787
Materia fecal	23(3,09)	0.060
ISO	22(2,96)	0,098
Hueso	12(1,61)	0.194
Espujo	10(1,34)	0.005
Bilis	9(1,21)	1.000
Aspirado traqueal	7(0,94)	0.604
Lavado bronquial	5(0,67)	0.500
LCR	1(0,13)	1.000
Nasal	1(0,13)	1.000
Soporte ventilatorio	157 (21,13)	0.000
Soporte vasopresor	133 (17,90)	0.000
Ingreso a UCI	204 (27,45)	0.000
Puntaje de Charlson 0-3	321 (43,20)	0.061
Puntaje de Charlson >3	422 (56,79)	0.061
HTA	384 (51,68)	0,239
DM	176 (23,68)	0,746
Enfermedad coronaria	66 (8,88)	0,342
Insuficiencia cardiaca	107 (14,40)	0,193
EAP	35 (4,71)	0,009
ECV	57 (7,67)	0,794
Demencia	42 (5,65)	0,456
EPOC	166 (22,34)	0,085
Cirrosis Child A	8 (1,07)	0.277
Cirrosis Child B/C	10 (1,34)	0.626
ERC IV	74 (9,95)	0,019
Hemodiálisis	42 (5,65)	0,091
Díálisis Peritoneal	4 (0,53)	1.000
ERC TFG <30	120 (16,15)	0,005
Úlcera Péptica	36 (4,84)	0.120
Enfermedad autoinmune	7 (0,94)	0,226
Linfoma	5 (0,67)	0,5
Leucemia	17(2,28)	0,056
Neoplasia Hematológica	22(2,96)	0.053
TSNM	61 (8,20)	0,725
TSM	57 (7,67)	0,172
VIH	28 (3,76)	0.392
Embarazo	13 (1,74)	0.393
Sonda Vesical	396 (53,29)	0,401
CVC	179 (24,09)	0.000
Nefrostomía	17(2,28)	0.712
Stent Biliar	44 (5,92)	0,283
Terapia Inmuno-Supresora	44 (5,92)	0,046
Procedimiento Urológico	64 (8,61)	0,015
Colonización	212 (28,53)	0.000
Infección comunitaria	256 (34,45)	0,173
Infección hospitalaria	275 (37,01)	0.000

* Chi-cuadrado de Pearson o Prueba exacta de Fisher

10.DISCUSIÓN: GEOREFERENCIACIÓN.

El presente es el primer estudio de georeferenciación de enterobacterias productoras de BLEE en nuestra región. Se incluyó todos los grupos etarios, sin embargo, la mayoría de la población representada fue adultos, un ligero predominio en mujeres. La mayoría de la población era de Pereira, en la cual se demostró la existencia de zonas de agrupación de casos, donde se inquiriere la posibilidad de que existen factores ecológicos involucrados en la transmisión comunitaria de enterobacterias productoras de BLEE. La influencia de cada centro de estudio fue explorada en el mapa de forma conjunta y separada: hubo coincidencia en los hallazgos relacionados con las comunas del occidente, centro y oriente de la ciudad cuando se confrontaron los resultados de cada centro, pero no así en la comuna Universidad, la cual se vislumbró afectada únicamente cuando se analizó los resultados del Laboratorio Clínico López Correa. Existen varias explicaciones para estos fenómenos en diversos factores ecológicos, los cuales han de ser explorados en otras investigaciones, empezando por factores reconocidos como: centros de cuidado crónico para ancianos, hospitales, fuentes de agua contaminadas o contacto con vertederos de aguas residuales, la industria de alimentos y consumo de antibióticos diferenciado en cada comunidad. Teniendo en cuenta los resultados del presente estudio, se propone la posible influencia de varios factores ecológicos, a saber, la cercanía con fuentes de agua natural, como el Río Otún y la Quebrada El Oso, en la población de las comunas Río Otún, Villavicencio, Oriente, Comuna San Joaquín y Comuna Perla del Otún; la influencia de los Hospitales del centro y de la Comuna Universidad en la población de las comunas Centro, Universidad y Boston. El establecimiento del factor ecológico causal podrá contemplarse en otro estudio mediante el uso de herramientas de georeferenciación, de las fuentes ecológicas de bacterias resistentes con su respectiva área de influencia o, a través de un estudio de campo para toma de muestras de las fuentes biológicas sospechadas.

Se obtuvo la prevalencia de aislamientos por E-BLEE para uno de los centros de estudio, el HUSJ (8.59 por cada 100 aislamientos), que es inferior a lo reportado en otros estudios del país, de América Latina y del mundo, ver tabla 6. Por ejemplo, en Colombia, Martínez y cols (5) en Valledupar, reportaron una prevalencia de fenotipo BLEE en *E. coli* de 10.7% y de 19% en *K. pneumoniae* en infecciones urinarias de la comunidad; el estudio de Leal y cols(4), que incluyó 9 hospitales de 3 ciudades de Colombia, tuvo una prevalencia de fenotipo BLEE del 3.1% en *E.coli* y de 17.2% en *Klebsiella* spp, y por último; Blanco y cols(10), en 3 instituciones de salud de tercer nivel en Bogotá y Cali, reportaron una prevalencia de fenotipo BLEE de 12,5% para *E.coli*.

En América Latina hay varios estudios colaborativos, como el de Ronald N. Jones y cols(2), que incluyó 11 países del continente donde *E.coli* tuvo un fenotipo de

resistencia BLEE en 37.3% de los casos y *K.pneumoniae* en el 52.4% de los casos; Villegas y cols(56), para el caso de infecciones intraabdominales en 23 centros de 10 países de América Latina, encontraron que el 26.8% de las *E.coli* y el 37.7% de las *K. pneumoniae* tenía fenotipo BLEE.

En otros países, como en Japón, Kayoko Hayakawa y cols (12), encontraron una prevalencia de infección comunitaria por E-BLEE del 26%, y; en Corea, Park y cols(57), en el Hospital de St Mary, encontraron una prevalencia de *E. coli* BLEE de 17.3%.

La principal limitación observada al comparar la prevalencia entre los diferentes estudios publicados consiste en la población total de referencia, que en el presente estudio fue el número total de aislamientos por bacilos Gram negativos e incluye todas las enterobacterias y Gram Negativos no fermentadores de la glucosa, distinto a lo revisado en la mayoría de publicaciones referidas, donde la población total es el número total de aislamientos por *E.coli* o *K.pneumoniae*; adicionalmente, muchos de estos estudios se concentran en escenarios particulares como infección de vías urinarias en la comunidad o infecciones de abdomen, sin incluir simultáneamente varios síndromes infecciosos como en el presente estudio. Estos aspectos pueden explicar por qué la prevalencia para el centro HUSJ fue inferior a lo reportado en otras publicaciones. No se pudo obtener la información total de aislamientos por *E.coli* y por *K.pneumoniae* para hacer una estimación comparable con la de otros autores.

Tabla 6. Prevalencia de infecciones por E-BLEE en diferentes estudios.

Estudios	Prevalencia de Fenotipo BLEE
Presente estudio. N=11230	8.59% E-BLEE
Martínez y cols 2012. Valledupar. IVU. N=123	<i>E. coli</i> de 10.7% y <i>K. pneumoniae</i> 19%
Ronald N. Jones y cols. 2013. 11 países de América Latina.	<i>E.coli</i> 37.3% <i>K.pneumoniae</i> 52.4%
Leal y cols. 2013. 9 hospitales de Colombia. GREBO. IVU comunitaria. N=316	<i>E. coli</i> de 3.1% y <i>K. pneumoniae</i> 17.2%
Blanco y cols. 2015. N=629 IVU comunitaria EC. 3 centros Colombia	<i>E. coli</i> 12.5%
Villegas y cols. 2011. 10 países de América Latina. Infecciones intraabdominales. Estudio SMART. N= 1003	<i>E.coli</i> 26.8% y <i>K. pneumoniae</i> 37.7%
Kayoko Hayakawa y cols.2016. Tokyo. N=76	E-BLEE del 26%
Park y cols. 2012. Korea. N=1170	<i>E.coli</i> BLEE de 17.3%.

En los mapas creados usando el Software QGIS 3.4 se encontró una mayor concentración de aislamientos comunitarios por E-BLEE principalmente en la zona oriente de la ciudad, afectando las comunas Centro y Universidad. En el mapa de calor (*heatmap*) se hizo evidentes zonas donde se agruparon o donde hubo concentración de casos: en la zona occidental y oriental de la comuna San Joaquín, al oriente de la Comuna Perla del Otún, ambas comunas en vecindad con la Quebrada El Oso y; varias zonas de concentración principalmente en la región

centro-oriental del área urbana correspondiente a la zona norte de la Comuna El Jardín, la Comuna Centro y en la comuna Universidad; también a lo largo de la Comuna Río Otún y la Comuna Oriente, ambas comunas colindan con el Río Otún.

No se han reportado otros estudios sobre los patrones de distribución geográfica en resistencia antimicrobiana en Colombia o en otro país de América Latina, con excepción de Brasil. Hay varias publicaciones relacionadas con la distribución geográfica de infecciones por bacterias resistentes a antimicrobianos, dos de ellas relacionadas con fenotipo BLEE(20, 33) y dos en infecciones por Gram positivos(34, 35). Cada estudio ha utilizado diferentes herramientas de georeferenciación para explorar diferentes elementos relacionados con la resistencia antimicrobiana. En el estudio de Sannes y cols(18), se encontró un gradiente geográfico de prevalencia de oeste a este en EE.UU en la resistencia a ampicilina, trimetoprim y TMP/SMZ en sujetos con IVU. En este sentido, en el presente estudio se encontró que había ciertas comunas con mayor prevalencia: 1) Universidad, 2) Centro, 3) El Rocío, 4) El Jardín, 5) Boston, 6) Villavicencio, 7) Río Otún, 8) Oriente, 9) San Joaquín y, 10) Olímpica; sin embargo, la estimación de la prevalencia en este estudio no es fidedigna dado que se tomó la información que aportó el DANE del año 2005 y no se calculó de tamaño de muestra. Por otra parte, tampoco se evaluó la prevalencia por comunas de otros mecanismos de resistencia bacteriana diferente al fenotipo productor de BLEE. Sin embargo, es claro que, basados en los patrones de distribución geográfica descritos, también se demuestra una distribución diferenciada por comunas de la ciudad.

Kiffer y cols(36), en una ciudad de Brasil, mostraron que había variación en la distribución geográfica en el riesgo de resistencia y que la resistencia a ciprofloxacino en *E.coli* de la comunidad estaba asociado al consumo de ciprofloxacino. Este reporte pone en contexto la importancia del consumo comunitario de antimicrobianos, ya sea prescripciones empíricas inapropiadas por médicos o farmacias, y automedicación de antimicrobianos. Este fenómeno y sus causas no fueron explorados en el presente estudio pero es claro puede ser uno de los factores que contribuyen a la existencia de patrones geográficos de resistencia antimicrobiana como los observados en Pereira y por lo tanto es pertinente desarrollar nuevos estudios para caracterizar este fenómeno en la ciudad.

Galvin y cols(17), evaluaron la existencia de patrones geográficos de resistencia en trimetoprim y ciprofloxacino nuevamente para infecciones urinarias por *E. coli*. El principal resultado fue altos niveles de resistencia en las áreas urbanas y en las zonas donde había hogares de cuidado crónico (en inglés, *nursing homes*), el cual ha sido descrito ampliamente en la literatura como fuente de resistencia antimicrobiana en la comunidad, de hecho, se ha reportado que los centros de cuidado crónico para ancianos pueden representar un reservorio significativo para clones específicos de *E.coli* productores de Bla CTX-M-15(58). En el presente estudio no se evaluó la influencia de los hogares de cuidado crónico con la distribución geográfica de aislamientos comunitarios por enterobacterias

productoras de BLEE. No contamos con dicha información y por lo tanto no se pudo establecer la georeferenciación de los centros de cuidado crónico en el mapa de Pereira.

En lo que respecta a georeferenciación de infecciones por E-BLEE, se han reportado dos estudios sobre este aspecto en el mundo: el de Norman y cols (20), en el cual encontraron una agrupación de casos de E-BLEE en ciertas áreas dentro de Bradford, Inglaterra, sin tener una clara explicación del fenómeno, y; el estudio de George y cols (33), el cual mostró una agrupación significativa de pacientes e individuos sanos cerca de desagües de aguas residuales y baños públicos que, de forma interesante, se asemeja con el presente estudio en el cual encontramos una mayor concentración de eventos en comunas que se encuentra cerca al Río Otún y de la quebrada el Oso, lo cual deja abiertos varios interrogantes con relación a la presencia de cepas productoras de BLEE en fuentes de agua natural y su asociación con aislamientos comunitarios, los cuales se deberían explorar en otros estudios.

Para analizar el comportamiento en el tiempo, se comparó dos periodos de estudio, uno inicial (años 2012 y 2013) con uno final (2016 y 2017), que si bien no mostró cambios en los patrones de distribución, sí muestra una mayor densidad de casos en los últimos dos años, de lo que se deduce una progresión en el tiempo en la carga comunitaria por E-BLEE. Este hallazgo comprueba la emergencia de la resistencia antimicrobiana por E-BLEE en la comunidad como un problema de salud pública.

Cuando se comparó los aislamientos comunitarios con factores de riesgo para infección asociada al cuidado de la salud con aquellos sin estos factores de riesgo, no se encontró diferencias ostensibles en los patrones de distribución. Esta comparación se hizo buscando establecer grupos de pacientes que tienen más contacto con servicios de salud, lo cual no pudo ser demostrado; por el contrario y de forma sorprendente, ambos grupos se localizaron en las mismas zonas geográficas, lo cual sugiere que la población con factores de riesgo para infección asociada a la salud podría movilizar elementos de resistencia bacteriana hacia la población sin estos factores de riesgo. Esta es una observación estrictamente hipotética, pero que merece una evaluación a fondo en una investigación de campo. Comprobar esta hipótesis sería importante para tomar decisiones terapéuticas en personas que han tenido contacto con sujetos colonizados con E-BLEE y que se presentan con un síndrome infeccioso agudo bacteriano. Cabe entonces plantearse a qué grupos de la población debería extenderse una estrategia de detección de colonización o estado de portador por E-BLEE y que implicaciones debe tener el conocimiento acerca de la colonización para la toma de decisiones sobre el uso de antibióticos, en el escenario de un síndrome infeccioso agudo bacteriano.

Ningún estudio ha evaluado el comportamiento de los egresos de hospitalización y tampoco los ha comparado con los aislamientos comunitarios para un centro, tal y como se realizó para el HUSJ (Figura 6). Esto permitió demostrar que las comunas

a las cuales egresó la población coinciden con las áreas geográficas de las cuales provenían los sujetos con aislamientos comunitarios que llegaron al HUSJ. En este punto cabe mencionar que, si bien la mayor concentración de egresos de hospitalización se observó en las comunas del Nororiente de la ciudad correspondiente a la Comuna Centro, Villavicencio, Río Otún y la zona occidental de la Comuna Oriente, también hubo zonas tenues atractivas en las fronteras entre las comunas El Oso con la Comuna Consotá y la Comuna Boston con la Comuna Universidad. Ésta última, que no se vio reflejada en el mapa de aislamientos comunitarios del HUSJ, pero sí en el mapa de aislamientos comunitarios del LCLC, lo que soporta la hipótesis de que los egresos de hospitalización hacia una comuna podrían influir en la transmisión horizontal de resistencia a nivel de la comuna involucrada.

El número de egresos de hospitalización es mayor que el de los ingresos comunitarios lo cual se explica por todos los pacientes que adquieren la colonización o la infección por primera vez durante la hospitalización y regresan a la comunidad. Sin embargo, es difícil establecer el origen de la enterobacteria BLEE en pacientes que desarrollan infección en el entorno del hospital y/o que se identifica durante la hospitalización de forma incidental. Para determinar el origen de la infección/colonización usamos varios criterios previamente establecidos y que se han utilizado en la literatura médica para establecer si una infección/colonización es comunitaria, hospitalaria o si tiene factores de riesgo para infecciones asociadas al cuidado de la salud. Sin embargo, esta metodología tiene limitaciones debido a la existencia de portadores de la comunidad que son hospitalizados y cuya colonización pasa inadvertida durante la hospitalización a menos que se realicen programas de vigilancia de colonización como parte de un Programa de Optimización de uso de Antimicrobianos (PROA). Se ha reportado una prevalencia de 8.2% de portadores de E-BLEE al momento de la admisión hospitalaria(29), que está relacionado con la fácil diseminación de elementos genéticos de resistencia antimicrobiana en la comunidad, y también así, en los hospitales. Por lo tanto, el número de sujetos que proviene de la comunidad podría ser mayor del que se encontró y así mismo, el número de sujetos que regresa a la comunidad colonizado por una E-BLEE del entorno de la hospitalización. Esta observación pone en evidencia que la baja implementación de programas de vigilancia de resistencia antimicrobiana en los centros de salud puede ser causa de registros insuficientes.

El origen comunitario de las E-BLEE se ha comprobado en diferentes publicaciones. El grupo de enzimas CTX-M son sumamente preocupantes ya que tienen el potencial de diseminarse por fuera del entorno de hospitalización. *E.coli* es el principal productor de CTX-M comportándose como un verdadero patógeno comunitario: usualmente causa infección urinaria y menos frecuente bacteriemias o gastroenteritis; suele acompañarse de co-resistencia a TMP-SMZ y quinolonas. En cambio, *Klebsiella* spp se asocia más a entornos de hospitales, produce Bla tipo TEM y SHV principalmente y se encuentra más en infecciones respiratorias, intraabdominales y bacteriemias(13). La población de adultos sanos también ha

sido blanco de estudio y en ellos se han reportado una prevalencia variable de estado de portador según la población o el área geográfica estudiada. Se ha descrito grupos poblacionales con estado de portador de E-BLEE, principalmente *E.coli*, con riesgo de desarrollar infecciones urinarias y luego del torrente sanguíneo. La prevalencia de colonización es muy variada, entre el 5% hasta el 60% (59). En un estudio en adultos sanos en Japón la prevalencia portador asintomático fue de 6.4% con Bla tipo CTX-M 9, 2 y 1(60), principalmente por *E. coli* (86.4% de los casos en ese estudio); en otro estudio(61), en Holanda, la prevalencia fue del 10.1% siendo responsable de la mayoría de los casos *E.coli* e involucrando la Bla CTX-M 15. Woerther y cols (62) revisaron la literatura al respecto y encontraron gran variación entre regiones con distribuciones porcentuales entre 0% hasta 69.3%, superando el 50% en regiones del el sudeste de Asia, comparado, por ejemplo, con Europa donde oscila alrededor del 10%. El estado de portador es un evento cada vez más frecuente y que evoluciona de forma diferenciada en las distintas latitudes del mundo(62) y está influenciado además por el impacto de la globalización, los viajeros e inmigrantes(15). En este orden de ideas, los patrones descritos de interacción entre los aislamientos de la comunidad y el hospital deben interpretarse con cuidado hasta tener un estudio sobre la prevalencia del estado portador en nuestro medio y conocer los genotipos prevalentes a nivel de la comunidad y en los hospitales de nuestra región. Como se mencionó, probablemente hay un subregistro de eventos de infección/colonización comunitaria y hospitalaria por la carencia de programas de vigilancia de resistencia a antimicrobianos. No obstante, es preocupante cómo el número de egresos del hospital con aislamiento con E-BLEE es mayor que el número de ingreso, hecho que induce nuevamente al cuestionamiento sobre el posible impacto en la comunidad de clones bacterianos resistentes originados en los hospitales. El estado de portador es importante, además, porque el riesgo de desarrollar infecciones en esta población dependerá de factores del hospedero, de la virulencia de la cepa, sobre lo cual, se han relacionado linajes filogenéticos específicos en *E. coli*, como el grupo filogenético B2, ST131 y el ST131 subclón H30-Rx, relacionado con la propagación global y con el aumento del potencial de causar infecciones graves como bacteriemias, debido a una mayor virulencia, comparado con otros grupos filogenéticos(59).

El hallazgo de patrones de distribución geográfica de los eventos de resistencia antimicrobiana parece ser un evento consistente en los diferentes estudios revisados. En todos los mencionados hay variación en cuanto a la metodología y el software empleado para realizar la distribución geográfica lo cual refleja la diversidad actual de recursos electrónicos para realizar este tipo de estudios. En ninguno de ellos se había empleado en software QGIS. También se empleó diferentes formas de visualizar el agrupamiento de los eventos de interés, teniendo en común la producción de mapas de calor (*heatmaps*).

11.DISCUSIÓN: FACTORES ASOCIADOS A MUERTE EN LA POBLACIÓN DEL HUSJ.

La población del hospital Universitario San Jorge fue especialmente mórbida, lo que se vio reflejado en un puntaje de Charlson >3 en el 56.79% de los sujetos, fueron mayoritariamente adultos (71.06% era >50 años), con un ligero predominio de hombres (55.31%). 178 sujetos fallecieron durante la hospitalización, de los cuáles, la causa de muerte fue sepsis en 96 de ellos, para una mortalidad del 12,92% en todo el periodo del estudio. El principal microorganismo aislado fue *E.coli*, representando el 58.8% de los casos. La mayoría de las muestras correspondía con aislamientos de orina (57.8%) y sangre (17.3%).

En la literatura se describen diversidad de factores de riesgo asociados a la presencia de aislamientos por E-BLEE(28, 37) y factores asociados a mortalidad específicamente en el caso de infecciones del torrente sanguíneo (12, 23, 38-44), campo donde más se encuentra producción científica. En el presente estudio se evaluó los factores asociado a muerte por sepsis en la población total, que incluía infecciones de orina, bacteriemia y otros procesos como infecciones respiratorias, intraabdominales, osteomielitis entre otras. Debido a la que las Enterobacterias son más comunes en infecciones urinarias, que usualmente tienen un curso benigno, es difícil encontrar estudios que evalúen la mortalidad en una población con varios procesos infecciosos como la nuestra, y usualmente se centra en análisis de subgrupos específicos como infecciones del torrente sanguíneo.

En Colombia y en otros países se han encontrado ciertos factores de riesgo con el desenlace de muerte en este tipo de población (46-50). Ver tabla 7. Los resultados no son comparables entre los diferentes estudios ya que las poblaciones evaluadas son diferentes en cuanto al tipo de infección: Urinaria versus No urinaria, adquirida en el hospital versus comunitaria, presencia de comorbilidades, prescripción de antibióticos y oportunidad para recibirlos. Por ejemplo, en el caso de infecciones de bajo inóculo como la infección urinaria, Méndez-Fandiño y cols (47) en 2 centros de Duitama, Boyacá, tuvieron una mortalidad de 5.9% en sujetos con IVU por E-BLEE; diferente a lo reportado en otros estudios, como el de Starzyk-Łuszcz y cols (50), en Polonia, donde la mortalidad ascendió al 64% en infecciones urinarias y respiratorias adquiridas en la hospitalización por *K.pneumoniae* BLEE.

En el presente estudio, el modelo de regresión logística mostró que las variables asociadas a la muerte por sepsis por E-BLEE son Edad >50 años con un OR de 2,05 (P 0.016, IC95% 1,14 -3,68), hipotensión con requerimiento de soporte Vasopresor con un OR 7,7 (P 0.000, IC95% 4,62-12,91), infección adquirida en la comunidad con un OR 2,3 (P 0.002, IC95% 1.35 – 3.89), sepsis de origen respiratorio OR 10,0 (P 0.000, IC95% 3.04-35.66) y bacteriemia con un OR 5.92 (P 0.000, IC95% 3.45- 10.16). En el Hospital San Vicente de Paúl de Medellín,

Echeverri-Toro y cols (46) encontraron como factores asociados a muerte la presencia de neoplasia malignas (HR = 4,43 IC95% 2,13-9,22) y la ventilación mecánica (HR = 3,81 IC95% 1,99-7,28); variables que no mostraron significancia estadística en el modelo de regresión logística para las características de nuestra población.

La edad es un factor previamente descrito y asociado tanto a la colonización por E-BLEE como a la muerte por infección por E-BLEE (28, 43), de igual forma la infección del torrente sanguíneo y el requerimiento de soporte vasopresor por hipotensión para el desenlace de muerte por sepsis(45).

La infección respiratoria que requiere manejo en hospitalización se acompaña de una mortalidad atribuible entre el 5,7% a 25% (63). Las enterobacterias no son agentes etiológicos usualmente sospechados en infecciones respiratorias de la comunidad lo cual puede contribuir a que no se instaure un cubrimiento antimicrobiano para E-BLEE y por lo tanto el proceso infeccioso avanza hasta la muerte. En los estudios publicados en Colombia que se resumen en el último documento consenso de neumonía (63), se menciona una frecuencia de infección por Gram Negativos del 2.9% al 14.9% sin embargo, se vuelven un grupo más representativo cuando la neumonía se desarrolla durante la hospitalización(64). De forma interesante, se encontró que la sepsis de origen respiratorio tuvo el OR más alto para el desenlace de muerte en el presente estudio (OR 10,0, P 0.000, IC95% 3.04-35.66), sin discriminar si el origen es comunitario o adquirido durante la hospitalización. En este sentido, es pertinente citar los factores de riesgo conocidos para infección por Gram Negativos en infección respiratoria baja como son: residencia en un centro de cuidado crónico geriátrico, enfermedad cardiopulmonar de base, uso reciente de antibióticos, presencia múltiples enfermedades concomitantes, disfagia y/o aspiración(63); varios de los cuales no fueron evaluados en el presente estudio.

La variable infección adquirida en la comunidad tuvo un OR 2,3 (P 0.002, IC95% 1.35 – 3.89), que va en contravía de lo esperado, dado que se asume una mayor carga de mortalidad en las infecciones que se adquieren durante la hospitalización(64). Hay pocos estudios que mencionan hallazgos similares en infecciones por E-BLEE (65). La explicación de este fenómeno parece estar relacionada con el incremento de la prevalencia de bacterias resistentes causando infecciones comunitarias (66) que son tratadas de forma inicial con antibióticos con un espectro antimicrobiano insuficiente para tal nivel de resistencia, esto favorece la falla terapéutica y podría explicar el desenlace de muerte. De ahí la importancia de conocer las áreas geográficas donde ocurren mayores eventos de resistencia antimicrobiana y estratificar los pacientes según los factores de riesgo que tienen para la presencia de infección por Gram negativos.

El tratamiento antibiótico empírico y dirigido según resultados microbiológicos son factores determinantes del desenlace clínico sobretudo en infecciones de alto inóculo, como bacteriemia y neumonía(43). Recientemente fueron publicados los

resultados del estudio MERINO por Harris y cols (67). Fue un Ensayo aleatorizado multicéntrico (Australia, Nueva Zelanda, Singapur, Italia, Turquía, Líbano, Sudáfrica, Arabia Saudita y Canadá) donde se evaluó el impacto en la mortalidad de bacteriemias por E-BLEE de acuerdo con el antibiótico recibido. Se encontró una mortalidad del 12.3% en la población que recibió Piperacilina Tazobactam y de 3.7% en aquellos que recibieron un carbapenemes en el tratamiento empírico. Desafortunadamente en nuestra base de datos no contamos con la información concerniente al tratamiento antibiótico y la oportunidad de esta intervención, lo cual sería especialmente importante en infecciones de alto inóculo como bacteriemia y neumonía que mostraron asociación significativa con mortalidad en el presente estudio.

Los resultados de este estudio describen los aspectos geográficos de las infecciones y colonizaciones por bacterias Gram Negativos con fenotipo de resistencia a cefalosporinas de tercera generación, específicamente fenotipo productor de BLEE, con la pretensión de aproximarse al conocimiento de los aspectos ecológicos que influyen sobre la dinámica salud y enfermedad. Como se describió, se pudo encontrar zonas geográficas con agrupación de eventos con aislamientos por enterobacterias con fenotipo productor de BLEE. Esta información, por lo que se revisó, no se había generado antes en Colombia y, en el resto del continente Latino solamente en Brasil. La información reportada nos permite cambiar la forma en la cual concebimos la dinámica de las infecciones, desde una estricta relación entre hospedero (con sus comorbilidades) y bacteria (con sus factores de virulencia), a una perspectiva ecológica que propone recordar el medio ambiente en el cual se da la interacción entre estos elementos y que puede favorecer la adquisición de bacterias resistentes en sujetos vulnerables o incluso, como se describió, en sujetos sanos.

Las observaciones realizadas llevan indudablemente al cuestionamiento de qué ocurre en las zonas que agrupan o concentran la mayoría de los casos de resistencia. En el único estudio que ha realizado un trabajo de campo simultáneo a la distribución geográfica con E-BLEE(33), encontraron como posible explicación el contacto con zonas de vertederos de aguas residuales. Debido a los avances sanitarios, este tipo de asociaciones puede ser menos frecuente. En el caso particular de Pereira, una hipótesis con plausibilidad geográfica, podría ser la influencia que tiene los hospitales localizados en las zonas donde hubo mayor concentración de eventos (región centro-oriente de la ciudad) y la proximidad con algunos ríos. Estos planteamientos podrán ser explorados en otros estudios de campo, en los que se evalúe además los aspectos genotípicos para identificar los clones de *E.coli* y *K.pneumoniae* responsables.

Como valor agregado, se logró establecer el comportamiento clínico de un grupo de pacientes de uno de los hospitales más importantes para el departamento de Risaralda y se pudo establecer algunos factores de riesgo para muerte por infección con E-BLEE.

Es necesario continuar con la investigación en Gram negativos. Con la información recolectada se podría buscar mecanismos para crear herramientas de predicción clínica de infección o colonización por E-BLEE según el área geográfica de origen de cada sujeto más la presencia de los factores de riesgo, y crear también escalas de predicción de mortalidad en los sujetos ya infectados. Estos elementos pueden servir al clínico para tomar decisiones más acertadas en cuanto a la elección del tratamiento antibiótico inicial y probablemente generar un impacto en los desenlaces del paciente

Tabla 7. Factores asociados a Muerte en infecciones por E-BLEE. Resumen de publicaciones recientes seleccionadas.

Estudio	n	Centro/ ciudad	Bacteria involucrada	Origen de infección	Muerte	Factores asociados a muerte
Presente	743	HUSJ	EC 58.81%, KSP 39.72%	Orina 57.87%, Sangre 17.36%, Sepsis abdominal 10.9%	12.92%	Edad >50 años, OR de 2,05 (P 0.016, IC95% 1,14 -3,68), Hipotensión con requerimiento de soporte Vasopresor, OR 7,7 (P 0.000, IC95% 4,62- 12,91), Infección adquirida en la comunidad OR 2,3 (P 0.002, IC95% 1.35 – 3.89), Sepsis de origen respiratorio OR 10,0 (P 0.000, IC95% 3.04- 35.66) Bacteriemia OR 5.92 (P 0.000, IC95% 3.45- 10.16)
Echeverri- Toro y cols. 2012	159 sensibles 84 Resistentes (95% BLEE)	Hosp. San Vicente de Paúl. Medellín.	KSP	Orina 47% Sangre 25% Hueso 11.9% Respiratorio 9.5%	14.3%	Neoplasias malignas (HR = 4,43 IC95% 2,13-9,22) ventilación mecánica (HR = 3,81 IC95% 1,99-7,28)
Méndez- Fandiño y cols. 2015	169	2 centros. Duitama (Colombia).	EC (94,7%) y KSP (2,4%)	Infección urinaria. índice de Charlson de 4,43	5,90%	No realizado
Marra y cols. 2006	115 (51% BLEE)	Un centro. São Paulo, Brasil	KSP	Respiratorio 38%, Abdominal 25%	40.8%	Ventilación mecánica (p = 0.001), Comorbilidades >2 (p = 0.003), Antimicrobianos prescritos antes de bacteriemia >2 (p = 0.01) y Enfermedad subyacente mortal (p = 0.025).
Tumbarello y cols. 2007	186	Un centro. Italia.	EC (55.9%), KSP (31.18%) y Proteus mirabilis (12,9%)	Urinaria 28%, Pancreato- biliar 12.9%, Desconocida 46%	38.2%	Terapia antimicrobiana inicial inadecuada (OR = 6.28; IC 95% = 3.18 a 12.42; P <0.001) Sitio de infección primaria no identificada

						(OR = 2.69; 95% IC 95% = 1,38 a 5,27; P = 0,004).
Starzyk-Łuszcz y cols. 2017	36	Infección nosocomial. 1 centro, Polonia.	KSP	Orina 64%, respiratoria 22%	64%	Uso de catéter urinario P=0.019

Escherichia coli, EC. *K.pneumoniae* o *Klebsiella* spp, KSP

12. CONCLUSIONES

Los hallazgos de este estudio destacan el comportamiento geográfico y clínico de las infecciones por Gram Negativos con fenotipo de resistencia productor de BLEE en una ciudad de Colombia, Pereira, permitiendo concluir:

- El fenotipo de resistencia productor de BLEE es un problema de salud pública que se ha extendido por todo el mundo. Pereira no es escapa de este fenómeno lo cual se ve reflejado en la prevalencia encontrada en este estudio del 8.59% para el Hospital Universitario San Jorge.
- La mayoría de estudios en poblaciones con infecciones o colonizaciones por Gram Negativos con fenotipo de resistencia productor de BLEE son muy heterogéneos en la prevalencia, en los factores de riesgo, características clínicas, desenlaces de hospitalización (muerte) y tratamiento recibido. Esta variación parece estar supeditada al tipo de infección, las características propias de cada región y de cada centro de donde se toma los registros de estudio, de ahí la importancia de realizar estudios de caracterización en cada región.
- Existen factores de riesgo para adquirir una infección o colonización por Gram Negativos con fenotipo de resistencia productor de BLEE extensamente descritos en la literatura médica, sin embargo, no se ha tenido en cuenta los patrones geográficos de distribución de resistencia a antimicrobianos en la toma de decisiones clínicas. El conocimiento de los patrones geográficos de distribución de resistencia bacteriana podría generar cambios en las decisiones clínicas sobre la elección de antimicrobianos.
- Los programas de vigilancia de la dinámica de enfermedades infecciosas se han desarrollado rápidamente en países de economías grandes, no ocurriendo así en economías menores, donde tenemos mayores limitaciones para realizar el monitoreo en la resistencia a antimicrobianos, regular la prescripción y venta de antimicrobianos, e implementar programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA). Estas limitaciones hacen que herramientas de libre acceso como los Sistema de Información Geográfica sean fuentes de información para la vigilancia de la resistencia antimicrobiana en la comunidad y para tomar decisiones en salud pública y en la práctica médica diaria.
- Los patrones geográficos encontrados en el presente estudio pueden ser el primer peldaño para empezar un trabajo de caracterización genotípica, ecológica y clínica que permita realizar una aproximación algorítmica a los sujetos que se infectan en la comunidad.
- En el presente estudio, para la población del HUSJ, una alta carga de morbilidad, determinada por la escala de Charlson, no se asoció a mortalidad,

diferente a lo reportado en otras publicaciones en las cuales tener un mayor índice se asocia con menor supervivencia.

- Para la población del HUSJ, en el análisis multivariado se encontró que la edad >50 años, la Hipotensión con requerimiento de soporte Vasopresor, la Infección adquirida en la comunidad, la sepsis de origen respiratorio y la Bacteriemia, fueron factores independientes asociados a riesgo de mortalidad.

13.LIMITACIONES

- Por su carácter retrospectivo, se deben considerar los posibles errores durante el proceso de consulta, recolección y tabulación de la información o por registros clínicos incompletos que afecten la calidad de los datos y dificultan su corroboración. Para compensar esta limitación se tomó un periodo largo de tiempo (2012-2017) y se incluyó 2 laboratorios de la ciudad.
- Solamente se incluye población que tuvo infección o colonización específica por E-BLEE. No se incluyó un grupo comparador dado que la naturaleza del estudio fue descriptiva y no analítica o comparativa con un grupo control.
- Se incluyó población muy heterogénea principalmente por la inclusión de población hospitalizada y de la consulta ambulatoria. Para controlar esta limitación se delimitó adecuadamente los grupos de trabajo. Sin embargo, esta limitación también puede obrar como ventaja dado que permite obtener una imagen más amplia de la ciudad, que no podría obtenerse si tan solo se incluyera un centro de estudio o solamente población hospitalaria.
- Limitaciones propias sobre la certeza de la precisión de las herramientas de georeferenciación modernas. Como se describió en el marco teórico, las herramientas de georeferenciación modernas ofrecen gran precisión, pero no son perfectas y puede haber un margen de error variable.
- El tiempo que cada individuo estuvo o está viviendo en su lugar de residencia no se tuvo en cuenta para este estudio. Si bien el riesgo de adquirir una colonización por las bacterias de interés puede estar relacionado con el tiempo de exposición en un entorno contaminado o con el contacto con un individuo colonizado o infectado, se consideró una variable difícil de determinar de forma retrospectiva y por lo tanto no se realizó comparaciones en torno a la variable de tiempo de exposición en cada lugar de residencia.

14.RECOMENDACIONES

- Se requiere implementar programas de vigilancia de resistencia antimicrobiana en los principales hospitales de la región. Una herramienta valiosa para este fin son los sistemas de información geográfica.
- Estimular y fomentar la creación de bases de datos institucionales que faciliten la recolección de la información y posterior investigación con base en éstas.
- Evaluar las variables asociadas a muerte para crear herramientas de predicción de mortalidad según las características clínicas de nuestra población.
- Continuar con el estudio de los patrones de distribución geográfica de infecciones por microorganismos resistentes y extenderlo a otras áreas de la infectología, para fortalecer así el conocimiento sobre el comportamiento ecológico de las enfermedades infecciosas y utilizarlo en algoritmos diagnósticos de predicción de infección o colonización por microorganismos resistentes.
- Crear una línea exclusiva de georeferenciación en enfermedades infecciosas.

15. BIBLIOGRAFÍA

1. DePaola LG. Antimicrobial Resistance – The Global Threat: State of the Science. *The Journal of Dental Hygiene*. 2014;88(3):146-48.
2. Jones RN, Guzman-Blanco M, Gales AC, Gallegos B, Castro AL, Martino MD, et al. Susceptibility rates in Latin American nations: report from a regional resistance surveillance program (2011). *The Brazilian journal of infectious diseases : an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases*. 2013 Nov-Dec;17(6):672-81. PubMed PMID: 24120834.
3. Jiménez A, Alvarado A, Gómez F, Carrero G, Fajardo C. Factores de riesgo asociados al aislamiento de *Escherichia coli* o *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido en un hospital de cuarto nivel en Colombia. *Biomédica*. 2013;34(0):16.
4. Leal AL, Cortes JA, Arias G, Ovalle MV, Saavedra SY, Buitrago G, et al. [Emergence of resistance to third generation cephalosporins by Enterobacteriaceae causing community-onset urinary tract infections in hospitals in Colombia]. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. 2013 May;31(5):298-303. PubMed PMID: 22703702. Emergencia de fenotipos resistentes a cefalosporinas de tercera generacion en Enterobacteriaceae causantes de infeccion del tracto urinario de inicio comunitario en hospitales de Colombia.
5. Martinez P, Garzon D, Mattar S. CTX-M-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolated from community-acquired urinary tract infections in Valledupar, Colombia. *Braz J Infect Dis*. 2012 Sep-Oct;16(5):420-5. PubMed PMID: 22964287.
6. Arthur Chioro AMC-S, Bent Høie, Nila Moeloek, Aaron Motsoaledi, Rajata Rajatanavinf, Marisol Touraine. Antimicrobial resistance: a priority for global health action. *Bull World Health Organ*. 2015;93:439.
7. Jindal AK, Pandya K, Khan ID. Antimicrobial resistance: A public health challenge. *Medical journal, Armed Forces India*. 2015 Apr;71(2):178-81. PubMed PMID: 25859082. Pubmed Central PMCID: 4388962.
8. Vasoo S, Barreto JN, Tosh PK. Emerging issues in gram-negative bacterial resistance: an update for the practicing clinician. *Mayo Clinic proceedings*. 2015 Mar;90(3):395-403. PubMed PMID: 25744116. Epub 2015/03/07. eng.
9. M Berrazeg SMD, L Medjahed, P Parola, M Drissi, D Raoult, J M Rolain. New Delhi Metallo-beta-lactamase around the world An eReview using Google Maps. *Euro Surveill*. 2014:1-14.

10. Blanco VM, Maya JJ, Correa A, Perenguez M, Munoz JS, Motoa G, et al. [Prevalence and risk factors for extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* causing community-onset urinary tract infections in Colombia]. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. 2016 Nov;34(9):559-65. PubMed PMID: 26774256. Pubmed Central PMCID: 5061630. Prevalencia y factores de riesgo para infecciones del tracto urinario de inicio en la comunidad causadas por *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido en Colombia.
11. Babu R, Kumar A, Karim S, Warriar S, Nair SG, Singh SK, et al. Faecal carriage rate of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in hospitalised patients and healthy asymptomatic individuals coming for health check-up. *J Glob Antimicrob Resist*. 2016 Sep;6:150-3. PubMed PMID: 27530858.
12. Hayakawa K, Nagamatsu M, Mezaki K, Sugiki Y, Kutsuna S, Takeshita N, et al. Epidemiology of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) producing *Escherichia coli* in Japan: Characteristics of community-associated versus healthcare-associated ESBL *E. coli*. *Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy*. 2017 Feb;23(2):117-9. PubMed PMID: 27693180.
13. Pitout JDD, Laupland KB. Extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. *The Lancet Infectious Diseases*. 2008;8(3):159-66.
14. Kalter HD, Gilman RH, Moulton LH, Cullotta AR, Cabrera L, Velapatino B. Risk factors for antibiotic-resistant *Escherichia coli* carriage in young children in Peru: community-based cross-sectional prevalence study. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2010 May;82(5):879-88. PubMed PMID: 20439971. Pubmed Central PMCID: PMC2861397. Epub 2010/05/05. eng.
15. Valverde A, Turrientes MC, Norman F, San Martin E, Moreno L, Perez-Molina JA, et al. CTX-M-15-non-ST131 *Escherichia coli* isolates are mainly responsible of faecal carriage with ESBL-producing Enterobacteriaceae in travellers, immigrants and those visiting friends and relatives. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2015 Mar;21(3):252 e1-4. PubMed PMID: 25658550.
16. Ribeiro AI, Olhero A, Teixeira H, Magalhaes A, Pina MF. Tools for address georeferencing - limitations and opportunities every public health professional should be aware of. *PLoS One*. 2014;9(12):e114130. PubMed PMID: 25469514. Pubmed Central PMCID: 4254921.
17. Sandra Galvin NB, Ronan Hennessy, Belinda Hanahoe, Andrew W. Murphy, Martin Cormican, and Akke Vellinga. Exploratory Spatial Mapping of the Occurrence of Antimicrobial Resistance in *E. coli* in the Community. *Antibiotics*. 2013 2013 Sep;2(3):328-88.

18. Sannes MR, Kuskowski MA, Johnson JR. Geographical distribution of antimicrobial resistance among *Escherichia coli* causing acute uncomplicated pyelonephritis in the United States. *FEMS immunology and medical microbiology*. 2004 Oct 01;42(2):213-8. PubMed PMID: 15364106. Epub 2004/09/15. eng.
19. Muzslay M, Moore G, Alhussaini N, Wilson AP. ESBL-producing Gram-negative organisms in the healthcare environment as a source of genetic material for resistance in human infections. *J Hosp Infect*. 2017 Jan;95(1):59-64. PubMed PMID: 27771149.
20. Paul Norman A TKBaJMC. Antibiotic resistance: estimating the population level distribution of Extended-Spectrum Beta-Lactamases (ESBLs) in West Yorkshire, UK. ResearchGate. 2016.
21. Wise R, Hart T, Cars O, Streulens M, Helmuth R, Huovinen P, et al. Antimicrobial resistance. Is a major threat to public health. *Bmj*. 1998 Sep 05;317(7159):609-10. PubMed PMID: 9727981. Pubmed Central PMCID: PMC1113826. Epub 1998/09/04. eng.
22. Villegas MV, Correa A, Perez F, Miranda MC, Zuluaga T, Quinn JP. Prevalence and characterization of extended-spectrum β -lactamases in *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* isolates from Colombian hospitals. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2004;49(3):217-22.
23. Harris PN, Peleg AY, Iredell J, Ingram PR, Miyakis S, Stewardson AJ, et al. Meropenem versus piperacillin-tazobactam for definitive treatment of bloodstream infections due to ceftriaxone non-susceptible *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp (the MERINO trial): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2015 Jan 27;16:24. PubMed PMID: 25623485. Pubmed Central PMCID: PMC4311465. Epub 2015/01/28. eng.
24. Dortet L, Poirel L, Nordmann P. Rapid detection of ESBL-producing Enterobacteriaceae in blood cultures. *Emerging infectious diseases*. 2015 Mar;21(3):504-7. PubMed PMID: 25695535. Pubmed Central PMCID: 4344277.
25. Costa RJS, Snipe RMJ, Kitic CM, Gibson PR. Systematic review: exercise-induced gastrointestinal syndrome-implications for health and intestinal disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2017 Jun 07. PubMed PMID: 28589631.
26. Ana Mercedes R, Christian H-G, Eliana R, Maria Virginia V. Distribución y caracterización molecular de betalactamasas en bacterias Gram negativas en Colombia, 2001-2016. *Biomédica*. 2019 05/01;39(0).
27. Ruiz SJ, Montealegre MC, Ruiz-Garbajosa P, Correa A, Briceno DF, Martinez E, et al. First characterization of CTX-M-15-producing *Escherichia coli* ST131 and ST405 clones causing community-onset infections in South America. *Journal of clinical microbiology*. 2011 May;49(5):1993-6. PubMed PMID: 21325548. Pubmed Central PMCID: 3122632.

28. Mohd Sazlly Lim S, Wong PL, Sulaiman H, Atiya N, Hisham Shunmugam R, Liew SM. Clinical prediction models for ESBL-Enterobacteriaceae colonization or infection: a systematic review. *The Journal of hospital infection*. 2019 May;102(1):8-16. PubMed PMID: 30653999.
29. Platteel TN, Leverstein-van Hall MA, Cohen Stuart JW, Thijsen SF, Mascini EM, van Hees BC, et al. Predicting carriage with extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria at hospital admission: a cross-sectional study. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2015 Feb;21(2):141-6. PubMed PMID: 25658554.
30. Masiero G, Filippini M, Ferech M, Goossens H. Socioeconomic determinants of outpatient antibiotic use in Europe. *International journal of public health*. 2010 Oct;55(5):469-78. PubMed PMID: 20603713. Pubmed Central PMCID: PMC2941048. Epub 2010/07/07. eng.
31. Samore MH, Magill MK, Alder SC, Severina E, Morrison-De Boer L, Lyon JL, et al. High rates of multiple antibiotic resistance in *Streptococcus pneumoniae* from healthy children living in isolated rural communities: association with cephalosporin use and intrafamilial transmission. *Pediatrics*. 2001 Oct;108(4):856-65. PubMed PMID: 11581436. Epub 2001/10/03. eng.
32. STEVE M. DEARWENT RRJ, JOHN B. HALBERT. Locational uncertainty in georeferencing public health datasets. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology*. 2001;11:329-34.
33. George EA, Sankar S, Jesudasan MV, Sudandiradoss C, Nandagopal B. Molecular characterization of CTX-M type Extended Spectrum Beta Lactamase producing *E. coli* isolated from humans and the environment. *Indian journal of medical microbiology*. 2015 Feb;33 Suppl:73-9. PubMed PMID: 25657161.
34. Mouro A, Kiffer C, Koga PC, Monteiro AM, Camargo EC, Pignatari AC. Spatial exploration of *Streptococcus pneumoniae* clonal clustering in Sao Paulo, Brazil. *The Brazilian journal of infectious diseases : an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases*. 2011 Sep-Oct;15(5):462-6. PubMed PMID: 22230853. Epub 2012/01/11. eng.
35. Tirabassi MV, Wadie G, Moriarty KP, Garb J, Konefal SH, Courtney RA, et al. Geographic information system localization of community-acquired MRSA soft tissue abscesses. *Journal of Pediatric Surgery*. 2005;40(6):962-6.
36. Kiffer CR, Camargo EC, Shimakura SE, Ribeiro PJ, Jr., Bailey TC, Pignatari AC, et al. A spatial approach for the epidemiology of antibiotic use and resistance in community-based studies: the emergence of urban clusters of *Escherichia coli* quinolone resistance in Sao Paulo, Brasil. *International journal of health geographics*. 2011 Feb 28;10:17. PubMed PMID: 21356088. Pubmed Central PMCID: PMC3056732. Epub 2011/03/02. eng.

37. Jiménez A, Alvarado A, Gómez F, Carrero G, Fajardo C. Factores de riesgo asociados al aislamiento de *Escherichia coli* o *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido en un hospital de cuarto nivel en Colombia. *Biomédica*. 2014;34:16-22.
38. Takeshita N, Kawamura I, Kurai H, Araoka H, Yoneyama A, Fujita T, et al. Unique characteristics of community-onset healthcare-associated bloodstream infections: a multi-centre prospective surveillance study of bloodstream infections in Japan. *The Journal of hospital infection*. 2017 May;96(1):29-34. PubMed PMID: 28377180.
39. Lim CL, Spelman D. Mortality impact of empirical antimicrobial therapy in ESBL- and AmpC-producing Enterobacteriaceae bacteremia in an Australian tertiary hospital. *Infection, disease & health*. 2019 Aug;24(3):124-33. PubMed PMID: 30928569.
40. Mita Y, Shigemura K, Osawa K, Kitagawa K, Kotaki T, Shirakawa T, et al. Clinical Risk Factors for Death Caused by Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Bacteria. *Urologia internationalis*. 2019;102(2):205-11. PubMed PMID: 30602152.
41. Najmi A, Karimi F, Kunhikatta V, Varma M, Nair S. Resistance Trend, Antibiotic Utilization and Mortality in Patients with *E. coli* Bacteraemia. Open access Macedonian journal of medical sciences. 2019 Apr 15;7(7):1119-23. PubMed PMID: 31049092. Pubmed Central PMCID: 6490482.
42. Namikawa H, Yamada K, Yamairi K, Shibata W, Fujimoto H, Takizawa E, et al. Mortality caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae bacteremia; a case control study: alert to Enterobacteriaceae strains with high minimum inhibitory concentrations of piperacillin/tazobactam. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2019 Jul;94(3):287-92. PubMed PMID: 31005401.
43. Palacios-Baena ZR, Gutierrez-Gutierrez B, De Cueto M, Viale P, Venditti M, Hernandez-Torres A, et al. Development and validation of the INCREMENT-ESBL predictive score for mortality in patients with bloodstream infections due to extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2017 Mar 1;72(3):906-13. PubMed PMID: 28062685. Pubmed Central PMCID: 5890678.
44. Tsui K, Wong SS, Lin LC, Tsai CR, Chen LC, Huang CH. Laboratory identification, risk factors, and clinical outcomes of patients with bacteremia due to *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum and AmpC type beta-lactamases. *Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi*. 2012 Jun;45(3):193-9. PubMed PMID: 22580086.
45. Trecarichi EM, Cauda R, Tumbarello M. Detecting risk and predicting patient mortality in patients with extended-spectrum beta-lactamase-producing

Enterobacteriaceae bloodstream infections. Future microbiology. 2012 Oct;7(10):1173-89. PubMed PMID: 23030423. Epub 2012/10/04. eng.

46. Echeverri-Toro LM, Rueda ZV, Maya W, Agudelo Y, Ospina S. Klebsiella pneumoniae multi-resistente, factores predisponentes y mortalidad asociada en un hospital universitario en Colombia. Revista chilena de infectología. 2012;29:175-82.

47. Méndez-Fandiño YR, Caicedo-Ochoa EY, Guio-Guerra SA, Fernández-Niño DS, Urrutia-Gómez JA, Prieto AC. Caracterización clínica de infecciones de vías urinarias producidas por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en Duitama (Colombia), durante 2010-2015. Infectio. 2017;21:15-8.

48. Marra AR, Wey SB, Castelo A, Gales AC, Cal RG, Filho JR, et al. Nosocomial bloodstream infections caused by Klebsiella pneumoniae: impact of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) production on clinical outcome in a hospital with high ESBL prevalence. BMC Infect Dis. 2006 Feb 14;6:24. PubMed PMID: 16478537. Pubmed Central PMCID: 1382232.

49. Tumbarello M, Sanguinetti M, Montuori E, Trecarichi EM, Posteraro B, Fiori B, et al. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: importance of inadequate initial antimicrobial treatment. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2007 Jun;51(6):1987-94. PubMed PMID: 17387156. Pubmed Central PMCID: 1891412.

50. Starzyk-Luszcz K, Zielonka TM, Jakubik J, Zycinska K. Mortality Due to Nosocomial Infection with Klebsiella pneumoniae ESBL[/]. Advances in experimental medicine and biology. 2017;1022:19-26. PubMed PMID: 28456930.

51. JOHN E. BENNETT RD, MARTIN J. BLASER. ENFERMEDADES INFECCIOSAS Principios y práctica. 8 ed 2016.

52. Younghee Jung MJL, Hye-Yun Sin, Nak-Hyun Kim, Jeong-Hwan Hwang, Jinyong Park, Pyoeng Gyun Choe, Wan Beom Park, Eu Suk Kim, Sang-Won Park, Kyoung Un Park, Hong Bin Kim, Nam-Joong Kim, Eui-Chong Kim, Kyoung-Ho Song, Myoung-don Oh. Differences in characteristics between healthcare-associated and community-acquired infection in community-onset Klebsiella pneumoniae bloodstream infection in Korea. BMC Infectious Diseases. 2012;12:1-9.

53. R. Monina Klevens MAM, Joelle Nadle, Susan Petit, Ken Gershman, Susan Ray, Lee H. Harrison, Ruth Lynfield, Ghinwa Dumyati, John M. Townes, Allen S. Craig, Elizabeth R. Zell, Gregory E. Fosheim, Linda K. McDougal, Roberta B. Carey, , Fridkin SK. Invasive Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Infections in the United States Jama. 2007;298(15):1763-71.

54. Quan H, Li B, Couris CM, Fushimi K, Graham P, Hider P, et al. Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital

discharge abstracts using data from 6 countries. American journal of epidemiology. 2011 Mar 15;173(6):676-82. PubMed PMID: 21330339. Epub 2011/02/19. eng.

55. Guzmán-Blanco M, Labarca JA, Villegas MV, Gotuzzo E. Extended spectrum β -lactamase producers among nosocomial Enterobacteriaceae in Latin America. The Brazilian Journal of Infectious Diseases. 2014 2014/07/01;18(4):421-33.

56. Villegas MV, Blanco MG, Sifuentes-Osornio J, Rossi F. Increasing prevalence of extended-spectrum-beta-lactamase among Gram-negative bacilli in Latin America--2008 update from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). The Brazilian journal of infectious diseases : an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases. 2011 Jan-Feb;15(1):34-9. PubMed PMID: 21412587. Epub 2011/03/18. eng.

57. Park SH, Byun JH, Choi SM, Lee DG, Kim SH, Kwon JC, et al. Molecular epidemiology of extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli in the community and hospital in Korea: emergence of ST131 producing CTX-M-15. BMC Infect Dis. 2012 Jun 29;12:149. PubMed PMID: 22747570. Pubmed Central PMCID: PMC3458991. Epub 2012/07/04. eng.

58. Blanco M, Alonso MP, Nicolas-Chanoine MH, Dahbi G, Mora A, Blanco JE, et al. Molecular epidemiology of Escherichia coli producing extended-spectrum {beta}-lactamases in Lugo (Spain): dissemination of clone O25b:H4-ST131 producing CTX-M-15. The Journal of antimicrobial chemotherapy. 2009 Jun;63(6):1135-41. PubMed PMID: 19351692.

59. Ny S, Lofmark S, Borjesson S, Englund S, Ringman M, Bergstrom J, et al. Community carriage of ESBL-producing Escherichia coli is associated with strains of low pathogenicity: a Swedish nationwide study. The Journal of antimicrobial chemotherapy. 2017 Feb;72(2):582-8. PubMed PMID: 27798205.

60. Luvsansharav UO, Hirai I, Niki M, Nakata A, Yoshinaga A, Moriyama T, et al. Prevalence of fecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae among healthy adult people in Japan. Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy. 2011 Oct;17(5):722-5. PubMed PMID: 21359543.

61. Reuland EA, Overdevest IT, Al Naiemi N, Kalpoe JS, Rijnsburger MC, Raadsen SA, et al. High prevalence of ESBL-producing Enterobacteriaceae carriage in Dutch community patients with gastrointestinal complaints. Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2013 Jun;19(6):542-9. PubMed PMID: 22757622. Epub 2012/07/05. eng.

62. Woerther PL, Burdet C, Chachaty E, Andremont A. Trends in human fecal carriage of extended-spectrum beta-lactamases in the community: toward the globalization of CTX-M. Clinical microbiology reviews. 2013 Oct;26(4):744-58. PubMed PMID: 24092853. Pubmed Central PMCID: 3811232.

63. Conjunto CN. Recomendaciones para el diagnóstico, tratamiento y prevención de la neumonía adquirida en la comunidad en adultos inmunocompetentes. *Revista Infectio*. 2013;17:1-38.
64. Munive AA, Ortiz Ruiz G, Dueñas Castell C. Consenso colombiano de neumonía nosocomial 2013. *Infectio*. 2013;17:6-18.
65. Ray S, Anand D, Purwar S, Samanta A, Upadhye KV, Gupta P, et al. Association of high mortality with extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) positive cultures in community acquired infections. *Journal of critical care*. 2018 Apr;44:255-60. PubMed PMID: 29220754.
66. Akram M, Shahid M, Khan AU. Etiology and antibiotic resistance patterns of community-acquired urinary tract infections in J N M C Hospital Aligarh, India. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*. 2007 Mar 23;6:4. PubMed PMID: 17378940. Pubmed Central PMCID: 1852324.
67. Harris PNA, Tambyah PA, Lye DC, Mo Y, Lee TH, Yilmaz M, et al. Effect of Piperacillin-Tazobactam vs Meropenem on 30-Day Mortality for Patients With E coli or Klebsiella pneumoniae Bloodstream Infection and Ceftriaxone Resistance: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2018 Sep 11;320(10):984-94. PubMed PMID: 30208454. Pubmed Central PMCID: 6143100.

16. ANEXOS

Anexo 1. Aval comité de Bioética Universidad Tecnológica de Pereira



UNIVERSIDAD TECNOLÓGICA DE PEREIRA
COMITÉ DE BIOÉTICA
NOTIFICACIÓN DE APROBACIÓN



Código: CBE-SYR-162016

Página: 1 de 1

Pereira, 16 de Abril de 2018

Señor(a)
Investigador Principal

Referencia: proyecto "Geo-referenciación de pacientes con infección por Gram-negativos resistentes a cefalosporinas de tercera generación y cepas con fenotipo resistente a carbapenémicos".

El Comité de Bioética de la Universidad Tecnológica de Pereira, ubicado en el edificio 1, oficina 1ª-404 en la carrera 27 #10-02 del barrio Los Álamos de Pereira, con teléfono (6) 3137114, en reunión ordinaria efectuada el día de hoy, según acta No. 51, punto 3.1, numera 3.1.3, ha aprobado el proyecto **"Geo-referenciación de pacientes con infección por Gram-negativos resistentes a cefalosporinas de tercera generación y cepas con fenotipo resistente a carbapenémicos"**, clasificado como investigación **SIN RIESGO**. El CBE-UTP deja constancia de lo siguiente:

1. Los autores del proyecto están calificados para ejecutarlo.
2. El proyecto posee las condiciones bioéticas y científicas adecuadas y justifica la relación entre los riesgos y los beneficios predecibles para los participantes.
3. El consentimiento informado escrito contiene la información requerida y los autores establecen claramente cómo entregarán la información a los participantes.
4. El proceso de selección e inclusión de los participantes queda claramente establecido.
5. Los autores están comprometidos en que cualquier cambio substancial en el proyecto original o la aparición de un evento adverso serio debe ser reportado al CBE-UTP, tan pronto como sea posible por el investigador principal, para las consideraciones y pronunciamientos pertinentes.

El CBE-UTP se acoge a las normas y estándares éticos, legales y jurídicos vigentes para la investigación en seres humanos (resolución 8430 de 1993, resolución 2378 de 2008 y Declaración de Helsinki). El CBE-UTP cuenta con 12 miembros activos y considera quórum a la presencia de la mitad más uno de sus miembros. Se anexa a esta notificación la lista de los asistentes a la reunión en la cual el proyecto fue aprobado, con las respectivas firmas.

Atentamente,

Carlos Alberto Isaza Mejía
Presidente Comité de Bioética
Universidad Tecnológica de Pereira

Anexo 2. Aval de la oficina Docencia servicio Investigación del Hospital Universitario San Jorge



EMPRESA SOCIAL DEL ESTADO
HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN JORGE PEREIRA
DOCENCIA SERVICIO INVESTIGACIÓN

Pereira, 08 de Marzo de 2018

DR. JOHN ALEXANDER ALZATE PIEDRAHITA

DEVING ARIAS RAMOS
Residente Medicina Interna

Universidad Tecnológica de Pereira
Asunto: autorización para adelantar proceso de investigación

Cordial saludo

En atención a la solicitud de autorización para adelantar la investigación *"Geo-referenciación de pacientes con infección por gramnegativos resistentes a cefalosporinas de tercera generación y cepas con fenotipo resistente a Carbapenémicos. Pereira, Colombia. 2012-2016."*, comedidamente le informamos que se autoriza adelantar este proceso.

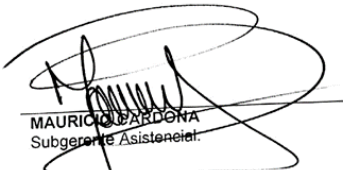
Para iniciar, es necesario tener en cuenta los siguientes aspectos:

1. Hacer llegar a la oficina de docencia servicio investigación la programación del trabajo de campo: cronograma, horario, responsables y actividades. Esto facilitara las labores de los investigadores en el servicio.
2. Hoja de vida de Colciencias (CvLAC) de los investigadores (como mínimo del investigador principal).
3. La información que se ofrecerá a los pacientes y la compensación/incentivos proyectados para la participación, si aplica.
4. Autorización por escrito para el uso, análisis y publicación secundaria de datos, firmada por los investigadores.
5. Plan de socialización de resultados para áreas de interés potencial en la ESE HUSJ.
6. Sometimiento de proyectos de investigación y extensión requisitos (Se anexan formatos)

Agradecemos al grupo de investigación haber tenido en cuenta nuestra institución para adelantar el trabajo mencionado.

Atentamente,


DIÓMEDES TABIMA GARCÍA
Comité Investigación y Extensión


MAURICIO CARDONA
Subgerente Asistencial

Proyectó: Luisa Fernanda Rivera Jiménez
Copia: Oficina de Estadística HUSJ

Cra 3 Calle 26 esquina Pereira
Conmutador 3119058, Fax 3206711
www.husj.gov.co
sanjorge@husj.gov.co

Anexo 3. Acta de acuerdo o pacto para el desarrollo de la investigación con el Laboratorio clínico López Correa.

Grupo de Investigación Medicina Interna. Universidad Tecnológica de Pereira.

01/Junio/2018

Nombre del proyecto	Geb-Referenciación de pacientes con infección por Gram-Negativos resistentes a Cefalosporinas de Tercera Generación y cepas con fenotipo resistente a Carbapenémicos. Pereira, Colombia. 2012-2016.		
Nombre del investigador principal	Deying Arias Ramos.		
Afiliación institucional	Estudiante de Especialización en Medicina Interna Universidad Tecnológica de Pereira (UTP)	Profesión:	Médico general, residente de Medicina Interna

Nombre de los coinvestigadores y/o participantes

Nombre de los coautores	Vinculación	Correo electrónico	Teléfono
John Alexander Alzate Piedrahita	Internista Hospital Universitario San Jorge	alexalzatej@gmail.com	3186233104
Julian Andres Hoyos Pulgarin	Residente de Infectología. Grupo de Investigación Medicina Interna UTP	juanhope9@hotmail.com	3116262761
German Moreno	Docente UTP	gamoreno2@gmail.com	3006207674
Camila Vargas Mosquera.	Médica egresada UTP	caanvargas@utp.edu.co	3159280341
Juan Camilo Olaya Gómez	Estudiante UTP	olayagomezjuancamilo@gmail.com	3136844526

Para realizar un proyecto de investigación sea bien por recolección primaria o secundaria de datos cuya fuente de información esté bajo custodia del Laboratorio Clínico Patológico López Correa, nos acogemos a:

- Cumplir con los aspectos planteados por la Resolución 8430 de 1993, la Carta de Helsinki y las guías de prácticas clínicas.
- Cumplir con todos los requisitos y responsabilidades adquiridas una vez sea aprobado el proyecto de investigación.
- Para divulgar los resultados del proyecto en eventos académicos y/o publicaciones en revistas, se debe haber comunicado dichos resultados al
- Laboratorio Clínico Patológico López Correa

Compromisos del investigador del proyecto

- Someter al Laboratorio Clínico Patológico López Correa el protocolo inicial junto con el consentimiento informado y los documentos anexos requeridos para cada protocolo de investigación. .
- Presentar los reportes trimestrales del proyecto.
- Reportar los cambios realizados en el estudio durante el desarrollo del mismo.

Compromisos del Laboratorio Clínico Patológico López Correa

- Acordar con el grupo de investigación los tiempos para la entrega final de resultados y las condiciones de trabajo.
- Atender al grupo de investigación, supervisar el desarrollo del trabajo y establecer un calendario de encuentros regulares, buscar el cumplimiento de sus obligaciones al grupo de investigación.

Acuerdos para la publicación y difusión de resultados

- El grupo de investigación tendrá derecho a ser reconocido como titular de los derechos de propiedad intelectual de acuerdo a la normatividad colombiana vigente y a aparecer como autor o coautor en todos los trabajos como artículos o comunicaciones donde se presenten los resultados y se compruebe su participación activa y relevante durante el proceso.
- El grupo de investigación tendrá derecho a ejercer su propiedad intelectual y patente.
- Antes de la publicación, el grupo de investigación debe informar previamente al Laboratorio Clínico Patológico López correa sobre la publicación en curso.
- En cualquier publicación o divulgación de resultados derivados del proyecto debe quedar constancia de que el trabajo se realizó en el Laboratorio Clínico Patológico López correa con el apoyo del comité de investigación y extensión. Además de la mención clara en la sección de afiliaciones de cada uno de los actores pertenecientes a la institución.

Compromisos adicionales

Fecha de inicio	21 de junio de 2018	Fecha estimada de finalización	21 de diciembre 2018	Duración del proyecto (meses)	7
-----------------	---------------------	--------------------------------	----------------------	-------------------------------	---

Cronograma de actividades (anexos)

Propuesta de divulgación

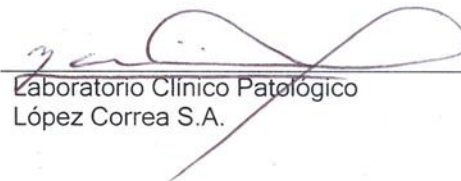
Nombre del Congreso	Congreso Regional de Medicina Interna.	Fecha tentativa	Abril 2019
Nombre del congreso	Congreso Nacional de Medicina Interna	Fecha tentativa	Agosto 2019

Nombre de la publicación	Hospital Universitario San Jorge, Pereira	Fecha tentativa	Noviembre 2019
--------------------------	---	-----------------	----------------

El presente acuerdo se firma a los 28 días del mes 05 del 2018, como constancia y aceptación.



Investigador principal
Universidad Tecnológica de Pereira.
Nombre: Deving Arias Ramos.
cc: 1115187575



Laboratorio Clínico Patológico
López Correa S.A.

Anexo 4. Distribución de aislamientos por año de estudio y comuna, HUSJ y LCLC.

COMUNA	2012	2013	2014	2015	2016	2017	TOTAL
BOSTON	5	3	5	1	6	11	31
CENTRO	8	5	10	10	18	26	77
CONSOTA	0	2	3	1	0	2	8
CUBA	1	2	2	1	3	2	11
DEL CAFÉ	1	2	0	1	0	1	5
EL JARDÍN	1	2	2	0	5	8	18
EL OSO	2	1	2	2	2	3	12
EL POBLADO	0	1	0	2	2	1	6
EL ROCÍO	0	0	1	0	1	0	2
FERROCARRIL	0	0	1	1	0	4	6
OLÍMPICA	0	0	2	2	2	6	12
ORIENTE	1	3	1	3	2	5	15
PERLA DEL OTÚN	0	0	0	0	2	6	8
RÍO OTÚN	4	2	8	8	11	9	42
SAN JOAQUÍN	6	0	4	0	9	8	27
SAN NICOLÁS	2	0	0	1	4	0	7
UNIVERSIDAD	12	5	10	1	22	34	84
VILLA SANTANA	0	2	2	1	1	1	7
VILLAVICENCIO	3	1	1	4	2	5	16
TOTAL AC COMUNAS	46	31	54	39	92	132	394
CORR. CERRITOS	1	0	0	0	2	0	3
CORR. COMBIA BAJA	1	0	0	0	0	0	1
CORR. TRIBUNAS CORC.	0	1	0	0	1	2	4
CORR. ALTAGRACIA	0	0	2	1	0	0	3
CORR. MORELIA	0	0	2	2	1	1	6
CORR. ARABIA	0	0	1	0	0	0	1
CORR. LA BELLA	1	0	0	0	2	0	3
TOTAL AÑO AC CORREGIMIENTOS	3	1	5	3	6	3	21
TOTAL AC COMUNAS Y CORREGIMIENTO	49	32	59	42	98	135	415

* Aislamientos comunitarios, AC.

Anexo 5. Distribución de aislamientos por año de estudio y comuna según aislamientos comunitarios y egresos de hospitalización del HUSJ.

COMUNA	2012		2013		2014		2015		2016		2017		TOTAL	
	AC	EH	AC	EH	AC	EH	AC	EH	AC	EH	AC	EH	AC	EH
BOSTON	0	0	1	0	4	4	1	3	0	1	2	2	8	10
CENTRO	1	3	1	2	1	3	7	9	6	6	0	0	16	23
CONSOTA	0	0	2	3	3	3	1	1	0	1	1	1	7	9
CUBA	1	1	2	2	2	1	1	2	1	1	0	0	7	7
DEL CAFÉ	0	0	2	2	0	0	1	1	0	0	1	2	4	5
EL JARDÍN	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0	1	2
EL OSO	2	3	1	2	1	1	2	2	1	1	1	2	8	11
EL POBLADO	0	1	1	1	0	0	2	1	0	0	0	0	3	3
EL ROCÍO	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
FERROCARRIL	0	0	0	0	1	2	0	0	0	2	1	1	2	5
OLÍMPICA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ORIENTE	1	3	2	2	1	0	1	1	1	1	2	4	8	11
PERLA DEL OTÚN	0	1	0	0	0	1	0	0	2	2	2	2	4	6
RÍO OTÚN	0	2	0	0	5	11	7	8	4	7	2	4	18	32
SAN JOAQUÍN	1	1	0	1	3	6	0	3	2	1	1	2	7	14
SAN NICOLÁS	1	0	0	0	0	0	1	0	2	1	0	1	4	2
UNIVERSIDAD	1	0	0	0	1	1	1	4	2	3	0	0	5	8
VILLA SANTANA	0	0	1	1	1	1	1	4	1	0	1	1	5	7
VILLAVICENCIO	0	0	1	3	1	3	4	4	2	3	2	1	10	14
TOTAL AC COMUNAS	8	15	14	19	24	37	30	43	25	32	16	23	117	169
CORR. CERRITOS	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
CORR. TRIBUNAS CORC.	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
CORR. ALTAGRA.	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	2	2
CORR. MORELIA	0	0	0	0	1	2	1	1	1	1	1	1	4	5
CORR. ARABIA	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1
CORR. LA BELLA	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
TOTAL AC CORR	1	0	0	1	3	5	2	2	1	1	1	1	8	10
TOTAL AC	9	NA	14	NA	27	NA	32	NA	26	NA	17	NA	125	NA
TOTAL EH	NA	15	NA	20	NA	42	NA	45	NA	33	NA	24	NA	179

*Aislamientos comunitarios para Georeferenciación, AC. Egresos de hospitalización para Georeferenciación, EH. Corregimiento, Corr. No aplica, NA.

Anexo 6. Características generales y clínicas de infecciones por E-BLEE en otras publicaciones.

	Presente estudio.			Kayoko Hayakawa. 2016. Infecciones por <i>E.coli</i> . N=76		Leal y cols. 2013. Nueve hospitales de Colombia. GREBO. IVU comunitaria. N=316		Jiménez y cols. 2014. Hospital Universitario de San José, Bogotá. N=110 casos		Blanco y cols. 2015. Tres centros. Bogotá, Cali. N=54 casos EC BLEE		Lim y cols. 2019. Australia. N=110. Centro Tercer nivel. BLEE:88.2% , AmpC14.5		Park y cols. 2012. Korea. <i>E.coli</i> . N=142		
%	T%	H%	C%	C%	H%	EC n=28 7	KS P n=9							T%	H%	C%
Edad (años) ^{1/2}	58.6	58.6	58.8	64.9	69.6	94,4 % > 50 años		62.1 años		60		64.8		60	68.3	52.7
Hombres	55.3	57.4	54.3	40%	37.5	16.6		47,7		39				39.1	52.6	27.1
HTA	51.6	50.1	52.7			25.2				48						
ECV	7.6	6.5	5.4							12		5.5		42.1	66.3	20.6
DM	23.6	20.7	26.1			21		20		28				33.7	42.1	26.2
EPOC	22.3	22.1	21			8		18.18				14.5				
Falla cardiaca	14.4	14.5	11.3			8.3						28.2		13.4	21.1	6.5
ERC	16.1	16.3	16.4					18.18		12		18.2		23.8	17.9	29
HDI	5.6	6.9	3.9							0				7.9 %	9.5	6.5
SIDA	3.7	5	1.9					1.81		0						
Malignidad	18.8	24.7	11.7									44.5		19.8	23.3	16.8
Inmunosup.	5.9	10.1	2.7									44.5				
Cateter vascular	24	38.5	14											28.7	57.9	2.8
Charlson ≤1		22.1	23.8	70	37.5	-										
Charlson >3	56.7	55.2	52.7									66.4				
Orina	57.8	38.1	58.8	85	53.6	100		63,64				40%		24.3	14.7	44
Sangre	17.3	34.9	12.6	5	12.5	0		10,9						11.4	11.8	26.8
Herida quirúrgica	2.9	4.3	2.6					11.8								
Aspirado traqueal	0.9	0	0					4.55								
Sepsis pulmonar	2	3.9	0.3									5.5				
Sepsis Abdominal	10.8	13.8	16.1					4.55				22.7				
0-15 días H	56.6	17	60					80								
>15 días H	43.3	82.1	39.4					20								

EC, *E.coli*; *Klebsiella* spp o *Klebsiella pneumoniae*, KSP; Hospitalización, H; Comunitario, C; Todos, T. Hipertensión Arterial, HTA. Enfermedad cerebrovascular, ECV. Diabetes Mellitus, DM. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, EPOC. Hemodiálisis, HDI. Enfermedad Renal Crónica, ERC. Síndrome de inmunodeficiencia adquirida, SIDA.

Anexo 7. Características microbiológicas y resistencia antimicrobiana de E-BLEE en otras publicaciones.

Características microbiológicas y resistencia antimicrobiana de E-BLEE en otras publicaciones.									
	Presente estudio		Leal y cols. 2013. Nueve hospitales de Colombia. GREBO. IVU comunitaria. N=316		Martínez y cols. 2012. Valledupar. IVU. N=123		Blanco y cols. 2015. Tres centros. Bogotá, Cali. N=54 casos EC BLEE	Lim y cols. 2019. Australia. N=110. Centro Tercer nivel. BLEE:88.2%, AmpC14.5	Kayoko Hayakawa. 2016. Tokyo. Infecciones por E.coli. N=76
%	H	C	EC n=287	KSP n=9	EC n=102	KSP n=21			C% H%
<i>E.coli</i>	53.8	61.3	88.3					66.4	
<i>Klebsiella spp</i>	44.7	36.7	8.9					30	
R/Pip/Tazo	17.8	12.5	3.8	24.1	-	-	1.85	40	0 1.8
R/gentamicina	48.7	49.2	10.8	20.7	-	-	-	21.8	45% 35.7
R/amikacina	5.09	4.08	0	0	11.8	14.3	1.85		0 3.6
R/Quinolonas	69.4	75.7	25.1	17.2	38.2	33.3	88.8	72.7	85% 75
R/TMP-SMZ	-	-	42.9	20.7	50	23.8	70.69		60% 53
R/fosfomicina	-	-					0		

Escherichia coli, EC; *Klebsiella pneumoniae* o *Klebsiella spp*, KSP; Resistencia, R; Comunitaria, C; Hospitalaria, H.

Anexo 8. Diagrama de distribución de la población de los dos centros de estudio.

